Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Der Wert szintigraphischer Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Durchblutung bei epiphysären Fugenläsionen

Tierexperimentelle Untersuchungen am Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

WILFRIED SCHIPPERT

aus Unterschlechtbach

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Der Wert szintigraphischer Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Durchblutung bei epiphysären Fugenläsionen

Tierexperimentelle Untersuchungen am Kaninchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WILFRIED SCHIPPERT
aus Unterschlechtbach

1983

Dekan:	Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Neugebauer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Flach

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
2.	Wachstumsfuge	8
2.1.	Histologischer Aufbau der Epiphysenfuge	8
2.2.	Blutversorgung der Epiphysenfuge	10
2.3.	Verletzungen der Epiphysenfuge	13
2.4.	Ursachen der Epiphysenverletzungen	14
3.	Szintigraphische Untersuchungsmethoden	16
3.1.	Geschichtlicher Überblick	16
3.2.	^{99m}Technetium als osteotropes Radioisotop	16
3.3.	Skelettszintigraphie mit ^{99m}Technetium-Methylendiphosphat (^{99m}Tc-MDP)	17
3.4.	Anwendung radioaktiv markierter Erythrocyten	20
3.5.	Szintigraphie mit ^{99m}Tc markierten Albuminpartikeln	22
3.6.	Messung der Knochendurchblutung	23
4.	Problematik und Fragestellung	24
5.	Eigene tierexperimentelle Untersuchungen	25
5.1.	Material und Methodik	25
5.1.1.	Auswahl des Versuchstieres	25
5.1.2.	Narkose	25
5.1.3.	Operatives Vorgehen	26
5.1.3.1.	Die epi-metaphysäre Fraktur	26
5.1.3.2.	Die osteosynthetische Fixierung	27
5.1.3.3.	Die Quetschungsverletzung	27
5.1.3.4.	Der Wundverschluß	27
5.2.	Versuchsgruppen	27

5.2.1. Versuchsserie 1 27
5.2.2. Versuchsserie 2 27
5.2.3. Versuchsserie 3 28
5.3. Szintigraphische Untersuchungen 28
5.3.1. Anwendung radioaktiv markierter Erythrocyten 28
5.3.2 Skelettszintigraphie mit ^{99m}Technetium-MDP .. 29
5.3.3. Szintigraphie mit ^{99m}Tc markierten Albuminpartikeln 29
5.3.4. Aufnahmetechnik 31
5.3.5. Auswertung 33
5.3.6. Röntgenaufnahmen 33

6. Ergebnisse 36
6.1. Gruppe der Kontrolltiere 36
6.1.1. ^{99m}Tc markierte Erythrocyten 36
6.1.2. Skelettszintigraphie 36
6.1.3. Röntgenaufnahmen 36
6.2. Gruppe mit epi-metaphysären Frakturen 38
6.2.1. ^{99m}Tc markierten Erythrocyten 38
6.2.2. ^{99m}Tc markierte Albuminpartikel 38
6.2.3. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP 38
6.2.4. Röntgenaufnahmen 38
6.3. Gruppe mit Quetschungsverletzungen der Wachstumsfuge 50
6.3.1. ^{99m}Tc markierte Erythrocyten 50
6.3.2. ^{99m}Tc markierte Albuminpartikel 50
6.3.3. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP 50
6.3.4. Röntgenaufnahmen 50

7. Diskussion 60
7.1. Vorteile der szintigraphischen Untersuchungen mit ^{99m}Tc 60

7.2. Untersuchungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten 61
7.3. Untersuchungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Albuminpartikeln 61
7.4. Untersuchung mit ^{99m}Technetium-MDP 63
7.5. Beurteilung der Versuchsserien 64
7.5.1. Beurteilung der Versuchsserien mit epi-metaphysären Frakturen 64
7.5.2. Beurteilung der Versuchsserie mit Quetschungsverletzungen 65
7.6. Vergleich der szintigraphischen Untersuchungen für die klinische Anwendung 66

8. Zusammenfassung 68

9. Literaturverzeichnis 70

UNIV. LEIDEN BIBL.

Meiner lieben Mutter
Maria Schippert
in Dankbarkeit gewidmet

1. Einleitung

Die Heilung einer Fraktur ist ein dynamischer Prozeß. Die Beurteilung der Frakturheilung und evtl. auftretender Störungen erfolgt im allgemeinen anhand des Röntgenbefundes, mit dessen Hilfe die morphologischen Veränderungen zumeist erfaßt werden können. Während das Röntgenbild die Kontinuitätstrennung eines Skelettanteiles zeigt, ermöglicht die nuklearmedizinische Untersuchung einen Einblick in die physiologischen und pathologischen Vorgänge bei der Knochenbruchheilung.

2. Die Wachstumsfuge

2.1. Histologischer Aufbau der Epiphysenfuge

Der mikroskopische Bau der Epiphysenfuge zeigt bei den verschiedenen Säugetieren einen im Prinzip einheitlichen Aufbau. Grob unterscheiden kann man zwischen einem epiphysären und einem metaphysären Abschnitt. Von der Epiphyse gegen die Markhöhle hin lassen sich folgende verschiedene Schichten unterscheiden *(Abb. 1)*.

a) Der epiphysennahe Abschnitt wird als ruhender Knorpel oder auch Stratum germinativum bezeichnet. Diese Germinativzellzone stellt ein Reservoir dar, aus dem bis zum Wachstumsabschluß immer wieder neue Knorpelzellen nachgebildet werden (Copenhaver 1964). Die Knorpelzellen liegen unregelmäßig angeordnet (Trueta, Morgan 1960, Bucher 1977, Brighton et al. 1973), zeigen keinerlei Ausrichtung und haben eine ellipsenförmige Zellform (Berthold 1954). Wichtigster Bestandteil der Interzellularsubstanz ist die Chondroitinschwefelsäure, die auch die Basophilie der Grundsubstanz hervorruft. Um eine Knorpelzelle liegt eine dünne Schicht von Interzellularsubstanz, die sogenannte Knorpelkapsel. Gruppen von Knorpelzellen mit dem sie umgebenden Zellhof werden als Territorien oder Chondrome bezeichnet (Benninghoff 1922, Bargmann 1964, Knese 1970, Bucher 1977).

b) Diesem ruhenden Knorpel schließt sich metaphysenwärts die Proliferationszellzone an. Hier spielen sich die für das Wachstum entscheidenden Zellvermehrungen ab (Schenck 1976).

c) Nach der Proliferationsschicht folgt die Zone des Säulenknorpels. Diese Zellschicht macht über die Hälfte der ge-

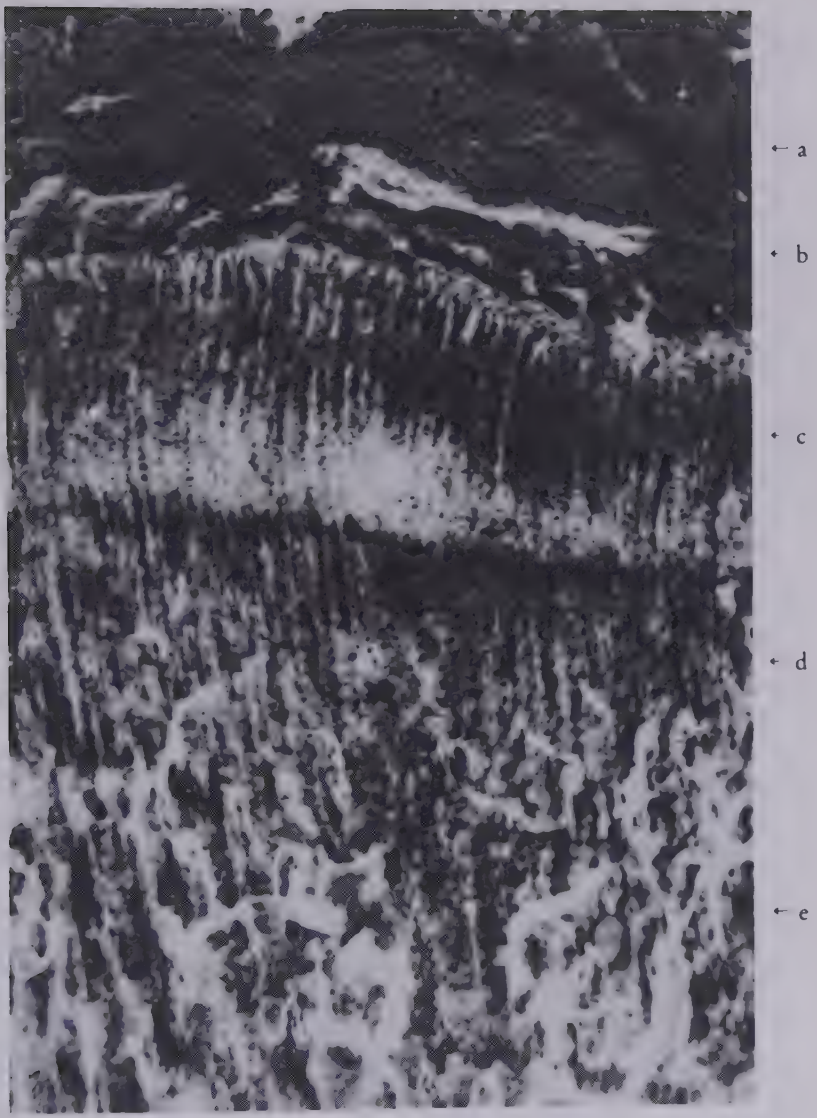

Abb. 1 Normaler Aufbau einer Epiphysenfuge (125fach vergrößert)

a) Stratum germinativum
b) Proliferationszellschicht
c) Säulenknorpel
d) Hypertrophiezone
e) Eröffnungszone

samten Fugendicke aus (Trueta, Morgan 1960, Morscher 1965, Hansson 1967). In dieser Zone ändert sich das Verhältnis zwischen Interzellularsubstanz und Zelle zugunsten der Zellen. Mit der Schicht des Säulenknorpels endet der epiphysäre Anteil der Wachstumsfuge.

d) Im Gegensatz dazu sind die Zellen im metaphysären Abschnitt nicht mehr teilungsfähig. Hier erfolgt lediglich eine Differenzierung, die mit einer ausgeprägten, durch Flüssigkeitsaufnahme bedingten Hypertrophie verbunden ist. Man spricht von der Hypertrophiezone (Trueta, Morgan 1960) oder auch Blasenknorpelzellzone.

e) Es folgt nun die Zone des Knorpelabbaus und der enchondralen Knochenbildung. Man spricht hier von der Eröffnungszone oder Ossifikationszone. Der Knorpelabbau erfolgt durch die Tätigkeit der Chondroklasten. Die von der Metaphyse her mit den Gefäßen eindringenden Osteoblasten lagern dann ihre Grundsubstanz ab und führen zur Ossifikation.

2.2. Blutversorgung der Epiphysenfuge

Die ersten genaueren Darstellungen der Gefäße der Epiphysenfuge beim Menschen stammen von Lexer, Kuliga und Türk (1904), die bereits ein metaphysäres Gefäßsystem von einem epiphysären trennen konnten. Wie Lexer und Mitarbeiter so wies auch H. A. Harris (1926) anhand von Untersuchungen mit Injektionslösungen an tot geborenen Kindern und im Wachstum begriffenen Tieren nach, daß zwischen den Gefäßen der Epiphyse und der Metaphyse keine Anastomosen vorhanden sind.

Die heutigen Kenntnisse über die Blutversorgung der Wachstumsfuge verdanken wir den grundlegenden Arbeiten von

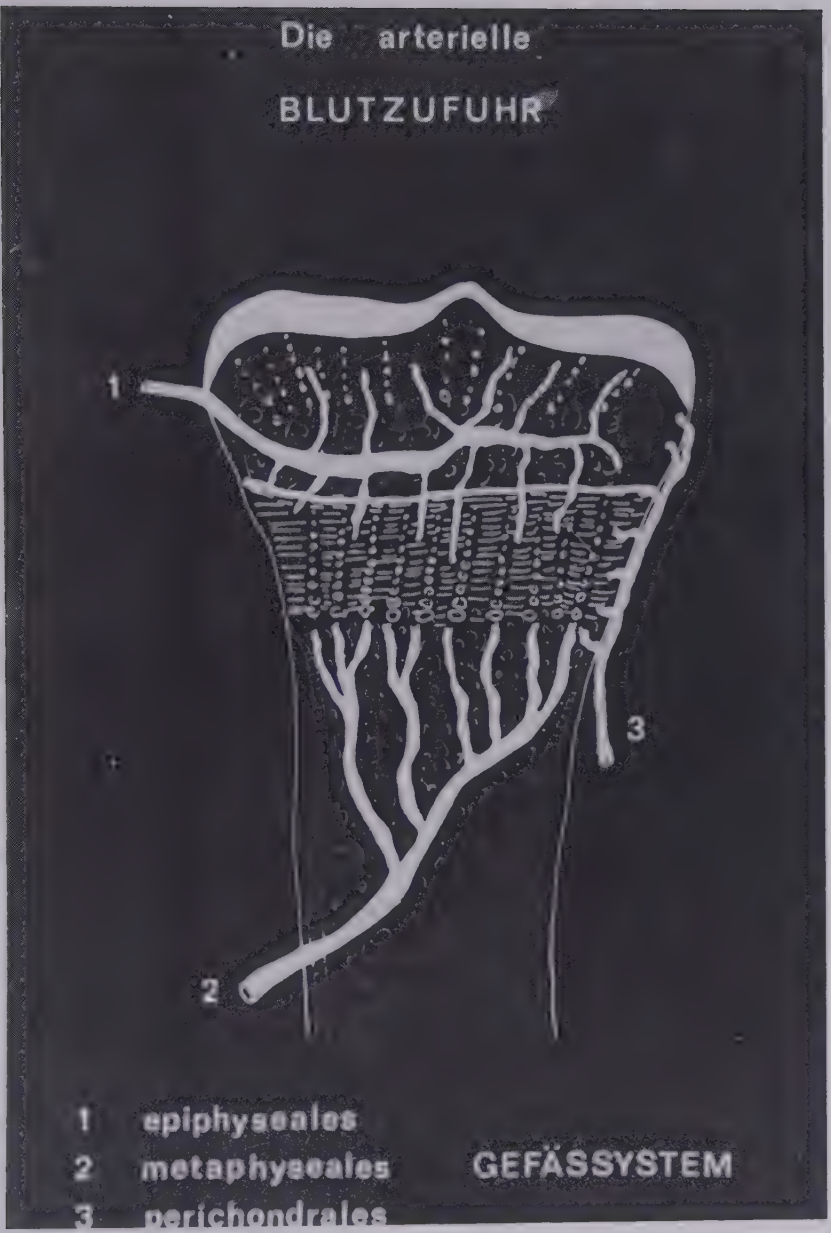

Abb. 2 Schematische Darstellung der arteriellen Blutzufuhr zur Wachstumsfuge.

Trueta und Mitarbeitern. Aufgrund ihrer Untersuchungen mit verschiedenen Injektionsmethoden erfolgt die Blutzufuhr zur Epiphysenfuge über drei Systeme *(Abb. 2)*.

a) Das epiphyseale Gefäßsystem,
b) das metaphysäre Gefäßsystem und
c) das perichondrale Gefäßsystem.

a) Das epiphyseale Gefäßsystem

Die ernährenden Gefäße dieses Systems erreichen die Epiphyse nahe am Kapselansatz im Bereich der Epiphysenfuge. Sie durchbrechen dann von epiphysenwärts her die Knorpelplatte und bilden in der Schicht der ruhenden Knorpelzellen (Stratum germinativum) ein ausgedehntes Gefäßnetz (Trueta, Morgan 1960). Die untereinander nicht anastomosierenden Kapillaren breiten sich bis zur Säulenknorpelzellschicht aus, wo sie ein ebenes Ende bilden, bevor sie in den venösen Schenkel münden. Die rückläufigen Venen müssen nicht den Fugenknorpel an denselben Stellen durchbrechen wie die Arterien. In der knöchernen Epiphyse sammeln sie sich zu Sinusoiden. Diese Sinusoiden münden in größere Venen, die dann die Epiphysenfuge an der Stelle verlassen, an der die Arterie eingetreten ist (Nelson 1960).

b) Das metaphysäre Gefäßsystem

Die metaphysären Gefäße entspringen aus den Vasa nutricia und den periostalen Gefäßen der Diaphyse und enden als offene Sinusoiden (Trueta, Little 1960, Trueta, Morgan 1960, Brookes 1971) zwischen den Inseln von verkalkter Knorpelmatrix, die nach Absterben der hypertrophierten Knorpelzellsäulen übriggeblieben sind. An ihrem Ende, direkt an den degenerativen Zellen erscheinen die Kapillaren aufgequollen und

bestehen nur aus einer Membran und Endothelzellen (Irving 1964).

c) Das perichondrale Gefäßsystem

Kleine Arterien laufen zirkulär im Perichondrium um die Wachstumsfuge und anastomosieren sowohl mit dem metaphysären als auch epiphysären Gefäßsystem (Morgan 1959, Trueta 1960).

Aufgaben der arteriellen Blutsysteme

Die epiphysären Gefäße sind für die Ernährung der Wachstumszellen der Fuge verantwortlich. Mit einzelnen Ausläufern dringen sie bis in den Bereich der Säulenzellschicht ein. Die dem Perichondrium anliegenden Knorpelbereiche werden von den perichondralen Gefäßen versorgt (Brodin 1955, Morgan 1959, Irving 1964). Das metaphysäre Gefäßsystem versorgt die Eröffnungszone und Ossifikationszone. Diese Gefäße spielen eine wesentliche Rolle bei der Verknöcherung (Trueta, Morgan 1960, Urist 1964, Salter, Harris 1963). Weiterhin wird auch eine ernährende Funktion der metaphysären Gefäße diskutiert Trueta 1963, Irving 1964). In enger Beziehung zu den Gefäßen findet man im Bereich der Öffnungs- und Ossifikationszone reichlich Osteoblasten.

2.3. Verletzungen der Epiphysenfuge

Von einer exakten Diagnostik epiphysärer Fugenläsionen hängt das weitere Schicksal einer solchen Verletzung ab. Die Epiphysen sind in 15 bis 20 % aller Frakturen im Kindesalter betroffen (Salter, Harris 1963, Süssenbach, Weber 1970). Die bisher gebräuchlichsten Klassifikationen von Aitken, Salter und Harris sowie von Morscher sind auf der Erkenntnis be-

gründet, daß die Epiphysenlösungen sich im metaphysären Bereich der Wachstumsfuge abspielen und prognostisch günstiger zu beurteilen sind und daß die Epiphysenfrakturen den epiphysären Bereich der Wachstumsfuge betreffen und dort zu einer Schädigung der Proliferationsschichten und der ernährenden Gefäße führen und somit die Prognose zweifelhaft ist *(Abb. 3).*

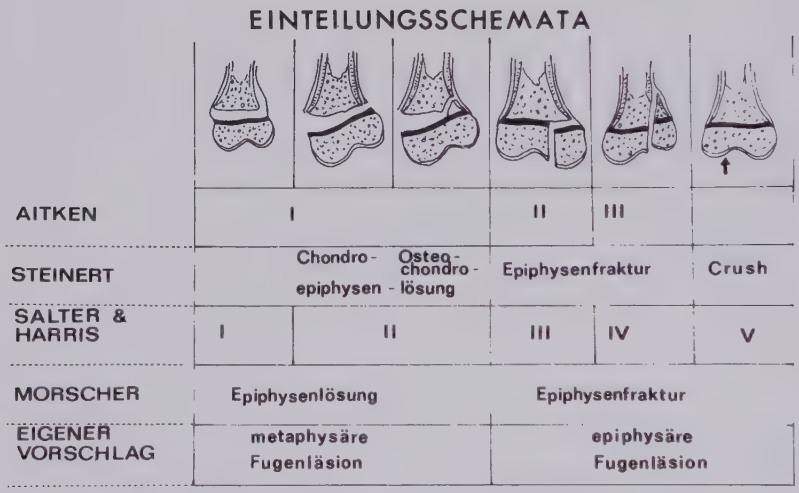

Abb. 3 Einteilungsschemata der Epiphysenfugenläsionen.

Eine Einteilung von Epiphysenfugenläsionen sollte den Zweck erfüllen, Rückschlüsse auf Art und Ausmaß der Verletzung, auf die einzuschlagende Therapie und deren Prognose ziehen zu können.

2.4. Ursachen für Epiphysenverletzungen

In überwiegendem Maße findet sich als Ursache für eine Epi-

physenfugenverletzung eine indirekte Gewalteinwirkung. Direkte Traumen sind selten, sie verhalten sich zu den indirekten wie 1:4 (Süssenbach). Die reinen Epiphysenlösungen werden durch transversale Scherkräfte erzeugt. Wirkt eine Gewalt in der Längsachse der Extremität auf die Wachstumsfuge ein, kommt es zu einer Quetschung der Knorpelschicht, die mit einer Epiphyseolysis oder auch Epiphysenfraktur einhergehen kann. Kombinierte Gewalteinwirkung (Scherung, Quetschung, Knickung, Torsion) vervollständigen das Bild der mannigfaltigen Verletzungserscheinungen an der Epiphyse *(Abb. 4).*

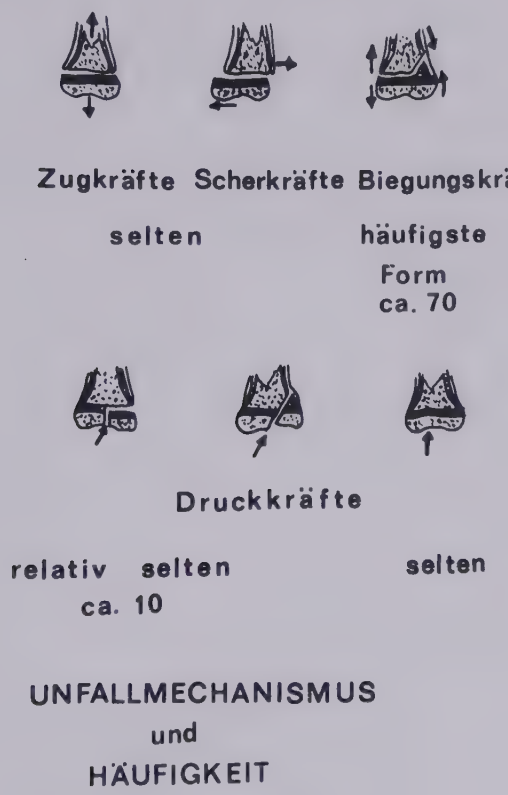

Abb. 4 Unfallmechanismus und Häufigkeit.

3. Szintigraphische Untersuchungsmethoden

3.1. Geschichtlicher Überblick

Chlevitz und Hevesy führten 1935 die erste Radioisotopenapplikation am Menschen durch, wobei sie über die Austauschreaktion von 32 P am Knochen berichten.
Die ersten Skelettszintigramme mit bildlicher Darstellung der Radioaktivitätsverteilung stammen von Flemming et al. 1961. Ergebnisse der ^{85}Sr-Szintigraphie bei nicht tumorösen Skeletterkrankungen wurden von Bauer und Wendeberg 1959 sowie von Bessler 1967 bei Frakturen und nach Knochenoperationen mitgeteilt. ^{99m}Technetium-Phosphorverbindungen werden seit 1971, nachdem Subramanian und McAfee erstmals szintigraphische Skelettuntersuchungen mit diesem Radioisotop durchführten, für szintigraphische Untersuchungen des Knochensystems bevorzugt angewandt. ^{99m}Tc-Methylendiphosphonat (^{99m}Tc-MDP) wurde von Subramanian et al. 1975 erstmals für die Skelettszintigraphie verwendet. Nach Angaben dieser Autoren erfolgt die Knochenfixation und die Blut- und Weichteilclearance rascher als bei den übrigen ^{99m}Tc-Phosphatverbindungen. Sie scheint nach heutiger Erkenntnis die beste Tracersubstanz für die Skelettszintigraphie zu sein.

3.2. ^{99m}Technetium als osteotropes Radioisotop

Im weitesten Sinne ist jedes Element, das sich im Skelett ablagern kann, eine osteotrope Substanz. Ihre Verwendbarkeit als Tracersubstanz für Radioisotopenuntersuchungen wird eingeschränkt durch folgende Forderungen:

1. Selektive Ablagerung im Skelett.
2. Fehlende Toxizität.
3. Geringe Strahlenbelastung des zu untersuchenden Organismus.
4. Geeignete physikalische Eigenschaften (Halbwertszeit und Strahlenenergie) (Bessler 1978).

^{99m}Technetium hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden. Es ist ein Generatornuklid, das aus einem ^{99}Mo-Generator gewonnen werden kann. Für die Ablagerung im Knochengewebe ist die Bindung an Poly- bzw. Pyrophosphat oder an Diphosphonat entscheidend (Bessler 1978).

3.3. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Technetium-Methylendiphosphonat (^{99m}Tc-MDP)

Mit der Einführung von ^{99m}Technetium markierten Phosphatkomplexen in die Skelettszintigraphie (Subramanian, McAfee 1971, 1972) sind die vorher gebräuchlichen Radionuklide ^{85}Sr und ^{87}Sr praktisch völlig abgelöst worden. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die kurzlebigen osteotropen Radionuklide wie ^{99m}Tc-Phosphatkomplex und ^{18}F eine weitaus geringere Strahlenbelastung mit sich bringen (Subramanian et al. 1972, Becker et al. 1974, Büll 1977, Kriegel 1977). Diese Tatsache rechtfertigt den Einsatz der Knochenszintigraphie auch bei Jugendlichen und Kindern (Georgi et al. 1973).
Als Radiopharmakon zur Knochenszintigraphie wird nahezu ausschließlich ^{99m}Tc-Methylen-Diphosphonat (^{99m}Tc-MDP) verwandt. Technetiumphosphatkomplexe werden zu einem hohen Anteil (60 %) im Skelett innerhalb von vier Stunden abgelagert (Subramanian et al. 1975, Kriegel 1977). Mit Verwendung hoher Aktivitäten lassen sich in kürzester Zeit und

durch die dadurch bedingte geringere statistische Schwankung wesentlich bessere Abbildungen erzielen (zum Winkel 1974). Dieser Komplex wird im Gegensatz zu den Radionukliden ^{85}Sr und ^{87}Sr aufgrund seiner schnellen clearance in kürzester Zeit an den Knochen angelagert, so daß eine Skelettszintigraphie bereits zwei Stunden nach Injektion möglich ist (Feine, zum Winkel 1969, zum Winkel 1974, Becker et al. 1974, Anger 1978, Walter et al. 1980).

Der genaue Wirkungsmechanismus der Knochenmarkierung durch Technetium-Methylen-Diphosphonatkomplex ist auch heute noch nicht endgültig geklärt. Folgende Wege der Anlagerung des Technetiumkomplexes an den Knochen werden diskutiert:

1. Vermehrte Ablagerung des Radionuklids aufgrund einer vermehrten Durchblutung:
   van Dyke et al. (1965), Genant et al. (1974) fanden anhand ihrer experimentellen Untersuchungen, daß eine direkte Korrelation zwischen vermehrter Durchblutung und Anreicherung eines Radionuklids besteht. Eine hohe Durchblutung bringt nach ihrer Meinung im Knochen eine hohe Austauschrate und somit eine hohe Anlagerungsrate von Technetium-Diphosphonat an Hydroxylapatitkristallen mit sich. Widersprochen wird diese Auffassung von Becker et al. (1974), Lentle et al. (1976), die Perfusionsuntersuchungen an Ratten mit ^{18}F und ^{99m}Tc-Phosphatkomplexen durchführten und bei einer sechsfach höheren Perfusionsrate lediglich eine Steigerung der Radionuklideinlagerung zwischen 10 und 13 % der verabreichten Dosis fanden.
2. Von einem verstärkten Kollagenstoffwechsel und einer verstärkten Osteoblastenaktivität:
   Tilden et al. (1973) konnten anhand von autoradiographischen Untersuchungen zeigen, daß die Aktivität nicht in den Osteoblasten, sondern in den Zonen der vermehrten

Osteoblastentätigkeit angelagert wird. Hier finden sie sich vor allem an den Kollagenfibrillen sowie den Mineralisationspunkten der Fibrillen und dem mineralisierten Osteoid (Füger 1973, 1974, Rosenthall et al. 1976, Lentle et al. 1976).

3. Vom Vorhandensein von Apatit:
   Im Mineralisationsprozeß wird Kalziumphosphat überwiegend in der kristallinen Form des Hydroxylapatit in das Osteoid eingelagert. Hier wird der Weg diskutiert, daß ^{99m}Tc-Phosphate in den Stoffwechsel eingehen und somit in den körpereigenen Mineralisationsprozeß am Knochenbau abgelagert werden.

Bei kurzlebigen Radionukliden ist ein Vergleich der Anreicherung verschiedener, in größerem Zeitabstand voneinander liegender Untersuchungen bei der Knochenszintigraphie nicht möglich. Die Untersuchungen müssen sich daher immer auf das Verhältnis der Speicherung im Bereich der Läsion zum benachbarten gesunden Knochengewebe stützen (Becker et al. 1974). Erste tierexperimentelle Untersuchungen, die den Heilungsprozeß nach Frakturen mit ^{87}Sr kontrollierten, liegen von Myers und Olejar (1963) vor. Sie geben ein Verhältnis der Aktivitätseinlagerung im Bereich der Fraktur gegenüber der Vergleichsseite von 6,3:1 an, wobei das Maximum der Aktivitätseinlagerung zwei Wochen nach Auftreten der Fraktur erreicht wird. Zunehmende Durchbauung einer Fraktur führt zur Rückbildung der umschriebenen erhöhten Speicherung des Frakturbereiches. Die Rückbildung der erhöhten Speicherung fehlt, wenn der Heilungsvorgang in irgendeiner Weise gestört oder verzögert ist (Füger 1974, Walter et al. 1980).

Die Höhe der Aktivitätsspeicherung im Knochen ist von folgenden wesentlichen Punkten abhängig:

1. Dem Ausmaß der nutritiven Durchblutung,
2. der Extraktionsrate aus dem Blut,
3. von der Aktivitätskonzentration im Blut und
4. von der Weichteilclearance, die nach einem längeren Zeitraum nach Injektion den Kontrast zwischen Knochenanreicherung und Körperuntergrund verstärkt.

Zur Ausschaltung äußerer Einflüsse wie applizierte Aktivität und unterschiedliche Retention ist eine Normierung der Meßwerte erforderlich. Eine Normierung ist dadurch möglich, daß man einen Quotienten aus der Aktivitätsanreicherung im Frakturbereich und dem entsprechenden Abschnitt eines nicht frakturierten Knochen derselben Seite bildet.

3.4. Anwendung radioaktiv markierter Erythrocyten

Fischer, Wolf und Leon (1967) beschrieben ein Verfahren der radioaktiven Markierung von Erythrocyten mit ^{99m}Technetium. Gegenüber ^{51}Chrom, das in früheren Jahren zur radioaktiven Markierung von Erythrocyten benutzt wurde, hat dieses Isotop den entscheidenden Vorteil der für die Messungen mit der Gammakamera günstigeren Energielage. Außerdem erlaubt die wesentlich kürzere Halbwertszeit des ^{99m}Technetium Verlaufskontrollmessungen in kürzeren Zeitabständen.

Die Reduktion des Technetium-Pertechnetat (^{99m}Tc-O_4) zur Fixierung an die Erythrocyten erfolgt nach Fischer et al. allein durch die Reduktionsfähigkeit des venösen Blutes. Mit dieser Methode der Erythrocytenmarkierung konnten jedoch keine reproduzierbaren Ergebnisse im Sinne einer einheitlichen Dosiswirkungskurve erzielt werden (Weinstein, Smoak 1970, Hettich 1977). Eckelmann und Mitarbeiter (1970) entwickelten eine Methode der Erythrocytenmarkierung mit

Technetium dahingehend, daß sie durch Zugabe von Zinnchlorid in ACD-Lösung eine Reduktion an den Erythrocyten zur Fixierung des Technetium-Pertechnetats erreichten. Erst durch diesen Schritt wird die Technetiummarkierung der Erythrocyten zu einer reproduzierbaren und genau arbeitenden Methode (Kriegel 1977, Hettich 1977).

Aufgrund der physikalischen Halbwertszeit liegt eine Restaktivität der Technetium markierten Erythrocyten nach 24 Stunden bei 6,25 % des Ausgangswertes. Unter der Voraussetzung einer stabilen Bindung des Technetiums an den Erythrocyten braucht mit einer nennenswerten Differenz zwischen physikalischer und effektiver Halbwertszeit nicht gerechnet werden, sofern die Erythrocyten bei der Präparation nicht zerstört werden.

Der Reduktionsvorgang und somit die Fixierung des Technetiums an den Erythrocyten erfolgt mit einer 0,1 mg/ml $SnCl_2 \cdot H_2O$/ml-Lösung. Nach Eckelmann (1970) bleibt dann die Aktivität ausschließlich an den nicht geschädigten Erythrocyten hängen. Bei höheren Konzentrationen der Zinnchloridlösung kommt es infolge Erythrocytenschädigung zu einer Anreicherung in der Milz. Beim in vitro-Test gibt Eckelmann eine Plasmakontamination von 3 % und die einer zusätzlichen NaCl-Waschlösung von 1,5 % an. Hettich (1977) fand nach 24 Stunden eine durchschnittliche Restaktivität von 4,5 %, was einer biologischen Halbwertszeit von 54,5 Tagen entspricht. Diese biologische Halbwertszeit läßt unter der Voraussetzung, daß die Radioaktivität tatsächlich auch zu diesem Zeitpunkt noch zu etwa 97 % an die Erythrocyten gebunden ist, auf eine sehr geringe Verlustrate der Erythrocyten im Meßzeitraum schließen.

3.5. Szintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten Albuminpartikeln

Radioaktiv markierte Albuminpartikel mit einem Durchmesser von 10 bis 100 μ wurden von Taplin (1964) erstmals für Durchblutungsmessungen der Lunge und anderer parenchymatöser Organe angewandt. Nach intravenöser Injektion kommt es zu einer Fixierung der markierten Partikel in der nächstfolgenden Endstrombahn, so daß nach szintigraphischer Darstellung Rückschlüsse auf die Durchblutung dieses Organs gezogen werden können. Bei der Lungenszintigraphie hat sich diese Methode inzwischen zur Diagnostik primärer und sekundärer Perfusionsstörungen als Routineuntersuchung durchgesetzt (Rhodes et al. 1969, Harding et al. 1973, Heymann et al. 1977).

Die Angioszintigraphie nach intraarterieller Injektion der radioaktiv markierten Partikel führt in demselben Maße zu einer szintigraphischen Darstellung im nachfolgenden Kapillargebiet, so daß auch hiermit eine Aussage über die Durchblutung dieser Endstrombahn gemacht werden kann (Mostbeck 1972, Kappert 1973, Seboldt 1980). Das Prinzip der quantitativen Partikelszintigraphie zum Nachweis von Durchblutungsstörungen beruht auf der Vorstellung, daß intravasal applizierte ^{99m}Technetium Albumpartikel fast vollständig in der nachgeschalteten Endstrombahn über den Untersuchungszeitraum hinweg fixiert bleiben und durch geeignete nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren quantitativ nachweisbar sind. Intravenös injizierte Partikel werden in der Lungenendstrombahn fixiert und intraarteriell eingebrachte Partikel bleiben im Kapillargebiet der punktierten Arterie liegen (Mostbeck 1972). Injiziert man in die Aorta abdominalis eine ausreichende Menge radioaktiv markierter Albuminpartikel, so kann man voraussetzen, daß eine homogene Durchmischung

in den relevanten Arealen stattgefunden hat. Da die Albuminpartikel größer sind als die Kapillardurchmesser, bleiben diese radioaktiv markierten Partikel in den Kapillaren hängen und man erhält aus dem Verhältnis der in den Gefäßen zurückgehaltenen Teilchen ein echtes Maß für die Strömungsverteilung: Partikelverteilung = Strömungsverteilung. Unter der Voraussetzung einer gleichmäßigen Markierung gilt entsprechend: Aktivitätsverteilung = Strömungsverteilung. Die strömungsbedingte Aktivitätsverteilung läßt sich durch szintigraphische Meßverfahren quantitativ erfassen.

3.6. Messung der Knochendurchblutung

Die Qualifizierung der Durchblutung des Knochens und die Messung regionaler Unterschiede ist von großer klinischer Bedeutung (Füger 1973). Da eine direkte Durchblutungsmessung ohne Veränderung der physiologischen Untersuchungsverhältnisse nicht möglich ist, ist man bei den Durchblutungsmessungen auf indirekte Methoden angewiesen. Für die Messung der Durchblutung mit radioaktiven Indikatoren sind grundsätzlich zwei Möglichkeiten denkbar:

1. Mit Indikatoren, die die Blutbahn nicht verlassen. Hierunter fallen die radioaktiv markierten Erythrocyten und die radioaktiv markierten Albuminpartikel und
2. mit radioaktiven Indikatoren, die aus dem Blut in das versorgte Gewebe übertreten oder mit diesem einen Austausch eingehen.

Im letzteren Fall wäre das Radiopharmakon Indikator einer Funktion des Blutstromes (Füger 1973).
Bisher gibt es noch keine routinemäßig einsetzende Methode zur Messung der Durchblutung des Knochens am Patienten.

4. Problematik und Fragestellung

Schwere Quetschungsverletzungen der Wachstumsfuge (Crushverletzung) sind zumeist akut röntgenologisch nicht nachweisbar. Bei diesen Verletzungen kann man zumeist erst rückblickend auf die Schwere des erlittenen Traumas schließen. Epi-metaphysäre Frakturen müssen, wenn sie operativ „wasserdicht" verschlossen wurden, nicht schicksalsmäßig zu einer vorzeitigen Ossifikation der Wachstumsfuge führen. Andererseits kann auch eine wasserdicht verschlossene Epiphysenfraktur nach korrekter Osteosynthese — bedingt durch die Zerstörung der epiphysären Gefäßstruktur — frühzeitig zu einer partiellen oder kompletten Epiphyseodese führen.
Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, zum einen nachzuweisen, zu welchem Zeitpunkt nach einem erlittenen Trauma bereits auf eine Mitbeteiligung der Epiphysenfuge geschlossen werden kann und zum anderen, ob in der Verlaufsbeobachtung frühzeitig auf eine etwaige Schädigung der Wachstumsfuge aufgrund einer Durchblutungsminderung geschlossen werden kann und dadurch ein Leitfaden für die einzuschlagende Therapie und die Prognose gegeben werden kann.

5. Eigene tierexperimentelle Untersuchungen

5.1. Material und Methodik

5.1.1. Auswahl des Versuchstieres

Als ideales Versuchstier für Untersuchungen im Bereich der Wachstumsfuge ist das Kaninchen anzusehen. Eine Reihe experimenteller Arbeiten über das epiphysäre Wachstum beim Kaninchen liegen vor (Ford, Key 1956, Trueta und Mitarbeiter 1960, 1961, Hansson 1967, 1968, Eulert 1977, Reissmann 1979, Neugebauer 1980). Beim Kaninchen kommt es zu einem Verschluß der Wachstumszone in einem dem Menschen physiologisch vergleichbaren Alter (Schaerer 1974). Beim Kaninchen ist die Verknöcherung zwischen dem 10. und 14. Lebensmonat abgeschlossen (Stuenzi 1958, Struck 1973). Weitere experimentelle Arbeiten liegen auch über die Gefäßversorgung der Wachstumsfuge des Kaninchens (Trueta und Mitarbeiter 1960, Troupp 1961, Brookes 1971) über die nervalen Einflüsse (Ring 1961) sowie über hormonale und vitaminbedingte Störungen vor (Morscher 1965). Für die eigenen tierexperimentellen Untersuchungen wurden Kaninchen gleicher Rasse verwendet (Lieferant: Medizinische Versuchsfarm W. Schmid, 7031 Holzgerlingen).

Das Alter der Tiere lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 16 und 24 Wochen. Die Tiere waren beiderlei Geschlechts. Auf einen einheitlichen Tierstamm wurde bewußt verzichtet.

5.1.2. Narkose

Sämtliche Tiere wurden in gleicher Weise narkotisiert. Als

Praemedikation erhielten die Kaninchen 0,225 mg Atropinum sulfuricum, 5 mg Diazepam (Valium®) sowie 50 mg Ketanest®. Die Praemedikation erfolgte durch intramuskuläre Injektion. Nach Desinfektion der Ohrmuschel erfolgte die lokale Infiltration von 1%ig Meaverin® an der Basis der Ohrmuschel. Durch die Meaverin-Blockade an der Ohrmuschel kommt es zu einer Aufhebung des Gefäßspasmus und dadurch bedingt zu einer guten arteriellen und venösen Füllung der Ohrmuschelgefäße. Eine Ohrrandvene wurde mit einer Butterflykanüle der Größe 21 (Firma Abbott) punktiert. Die Narkose wurde dann mit einer Mischung von Pentobarbital (Nembutal®) und physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1 fortgeführt. Die verabreichte Menge schwankte zwischen 5 und 10 ml pro Narkose.

5.1.3. Operatives Vorgehen

Die Operation erfolgte immer am rechten Hinterlauf. Die Versuche wurden stets an der rechten proxialen Tibiaepiphyse vorgenommen.
Der Zugang erfolgte durch einen medialen Payerschnitt. Nach Darstellung des medialen Seitenbandes und der medialen Kniegelenksgefäße wurde am Unterrand des Innenmeniskus mit dem Skalpell das Kniegelenk eröffnet und das mediale Tibiaplateau dargestellt.

5.1.3.1. *Die epi-metaphysäre Fraktur* wurde mit einer oszillierenden Säge gesetzt, deren Sägeblatt eine Dicke von 0,4 mm aufwies. Die Frakturlinie wurde in einem Winkel zwischen 20 und 40 Grad zur Schaftachse der Tibia gelegt. Während des Sägens wurde das Sägeblatt mit physiologischer Kochsalzlösung bespült, um eine übermäßige Wärmeerzeugung und dadurch bedingte Hitzeschäden zu vermeiden.

5.1.3.2. *Die osteosynthetische Fixierung* erfolgte entweder durch Einbringen von zwei Kirschnerdrähten, die möglichst senkrecht zur Wachstumsfuge eingebracht wurden, oder durch Kirschnerdraht und AO-Kleinfragment-Kortikalisschraube. Die KFI-Kortikalisschraube wurde parallel zur Wachstumsfuge durch den metaphysären Keil der Fraktur als Zugschraube gelegt.

5.1.3.3. *Die Quetschverletzung* (Crushverletzung) der Wachstumsfuge wurde durch Hammerschläge auf das mediale Tibiaplateau erzeugt. Dazu wurde in Vorversuchen ein Abguß des Tibiaplateaus abgenommen und anhand des Negativabdruckes ein Molybdänabguß hergestellt. Über diesen harten Abguß wurde die Krafteinwirkung, die durch Hammerschläge erzeugt wurde, isoliert auf das mediale Tibiaplateau übertragen.

5.1.3.4. Der *Wundverschluß* erfolgte in drei Schichten. Sowohl der Periostschlauch, als auch die Fascia cruris und die Haut wurden mit Vicryl 4-o atraumatisch vernäht.

5.2. Versuchsgruppen

5.2.1. Versuchsserie 1:

Die Gruppe beinhaltet sechs Kontrolltiere, die parallel zu den weiteren Versuchstieren gehalten wurden, dieselbe Nahrung erhielten, in demselben Tierstall lebten und zu den entsprechenden Zeitpunkten die gleiche mittlere Dosis der Narkosemittel erhielten.

5.2.2. Versuchsserie 2:

Den Tieren dieser Versuchsserie wurde nach Darstellung der medialen rechtsseitigen proximalen Tibiaepiphyse eine *epi-*

metaphysäre Fraktur mit einer oszillierenden Säge gesetzt. Nach exakter Reposition erfolgte eine osteosynthetische Fixation der Fraktur. Diese Versuchsgruppe umfaßt 32 Kaninchen.

5.2.3. Versuchsserie 3:

Den 29 Tieren dieser Versuchsserie wurden *Quetschungsverletzungen* der Wachstumsfuge im Bereich des medialen Tibiaplateaus des rechten Hinterlaufs zugefügt.

5.3. Szintigraphische Untersuchungen

5.3.1. Anwendung radioaktiv markierter Erythrocyten

In Anlehnung an die von Eckelmann und Mitarbeitern (1970) angegebenen Methode führten wir die Erythrocytenmarkierung mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ in folgenden Schritten durch:
Zunächst erfolgte das Ansetzen einer *frischen* 0,1%igen $Sn(II)Cl_2$-Lösung in ACD-Lösung. Diese Lösung muß steril gefiltert werden, um die $Sn(OH)_2$-Partikel abzusondern. Anschließend werden 2 · 8 ml arterielles Blut aus der zentralen Ohrarterie entnommen. Gleichzeitig muß während der Abnahme kontinuierlich 3 ml ACD-Lösung zugegeben werden (ACD-Lösung: Biostabil der Firma Biotest, Frankfurt. Zusammensetzung: Natriumcitrat 13,2 g, Zitronensäure 4,4 g, Glukosemonohydrat 14,7 g, Aqua dest. ad 1000 ml).
Diese Mischung wird anschließend bei 1500 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. Das Plasma der einzelnen Proben wird abgegossen und dem Sediment ^{99m}Technetium-Pertechnetat in möglichst hoher Konzentration in einer Menge von 7 bis 10 mCi zugegeben. Außerdem werden 0,1 ml einer 0,1 mg/ml $Sn(II)Cl_2 \cdot 2\ H_2O$ ACD-Lösung hinzugefügt. Danach erfolgt die Inkubation für 30 Minu-

ten bei 37 Grad im Brutschrank. Die Proben werden für 15 Minuten maschinell geschüttelt und anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Nach Messung der Aktivität, die an die Erythrocyten gebunden ist, wird die so gewonnene Suspension reinjiziert. Man erreicht eine Markierungsquote zwischen 50 und 60 % der eingebrachten Aktivität an die gewaschenen Erythrocyten.

5.3.2. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Technetium-MDP

Den Versuchstieren wird ^{99m}Technetium-MDP in einer Dosierung zwischen 10 und 15 mCi streng intravenös appliziert. Das Knochenszintigramm wird zwei bis drei Stunden später angefertigt. Auf ein Ganzkörperszintigramm wird verzichtet, es werden analog der Szintigraphie mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten statische Szintigramme der Kniegelenke angefertigt und nach der „regions of interest"-Methode *(Abb. 5)* die Impulssumme quantifiziert. Im Anschluß an die Szintigraphie der verletzten Extremität wird ein Knochenszintigramm der gesunden Vergleichsextremität unter gleichen Bedingungen vorgenommen.

5.3.3. Szintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten Albuminpartikeln

Durch einen linksseitigen Flankenschnitt wird die Aorta abdominalis ohne Eröffnung des Peritonealraumes dargestellt. Unterhalb der Nierenarterien erfolgt die Punktion der Aorta abdominalis und die langsame Injektion der ^{99m}Tc-O_4 markierten Albuminpartikel. 30 Minuten nach Injektion erfolgt die szintigraphische Untersuchung beider Kniegelenke in üblicher Weise. Diese Methode zur Quantifizierung der epiphysären Durchblutung wird erstmals angewandt. Für unsere Untersuchung verwenden wir Brand instant microspheres der Minnesota Mining and Manufacturing (3 M) Company. Diese

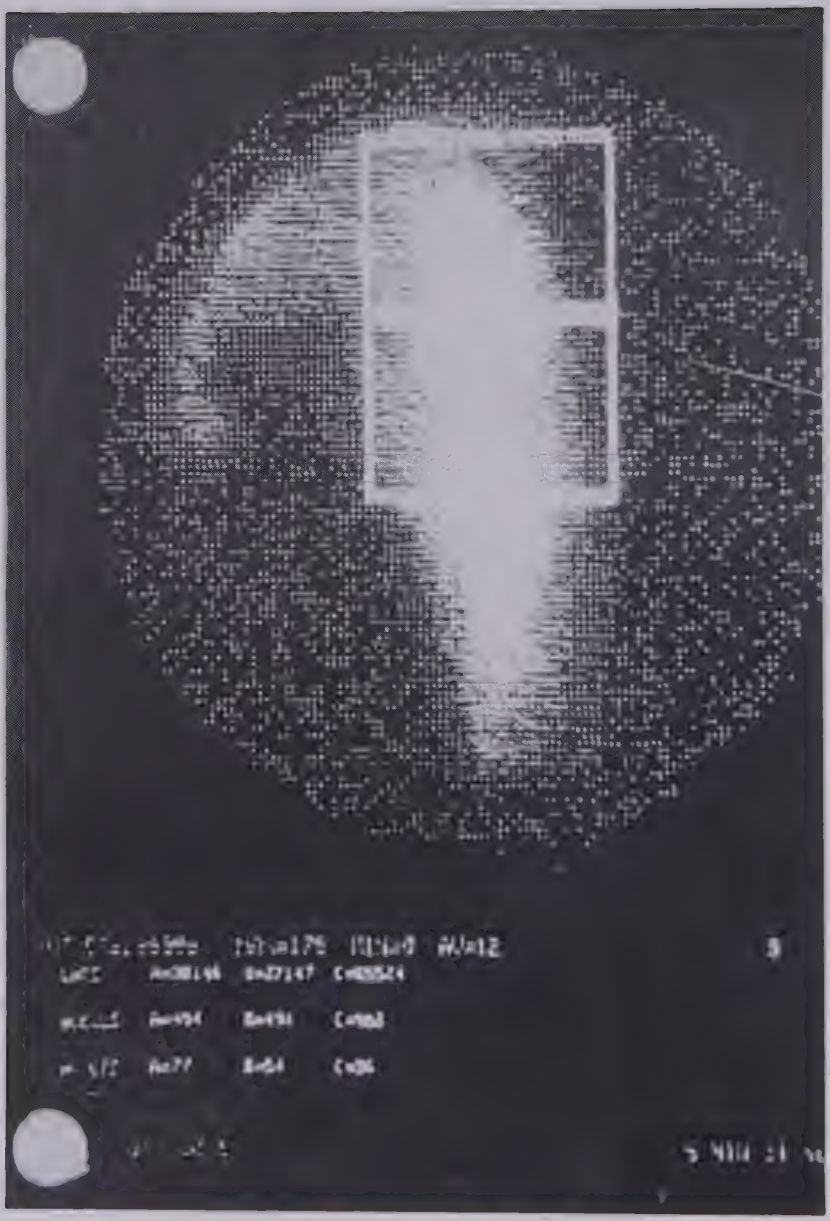

Abb. 5 Regions of interest

Microspheren werden hergestellt, indem eine Emulsion aus Albumin und Öl in auf 100 bis 140 Grad Celsius erhitztes Öl eingetropft wird. Durch die Hitzedenaturierung entstehen kompakte Microspheren von Kugelform mit unterschiedlicher Größe. Durch Aussieben der Partikel erhält man die gewünschte Größe zwischen 10 und 100 μ (Zolle et al. 1968, 1970). Die radioaktive Markierung der Partikel mit ^{99m}Tc-Pertechnetat gelingt zu 95 %. Die Microspheren haben ein spezifisches Gewicht von 1,3 und verhalten sich hinsichtlich ihrer Fließeigenschaft in den Gefäßen ähnlich wie die sonstigen Blutbestandteile. Im Gegensatz zu den Erythrocyten verstopfen sie jedoch die Kapillaren. Bei der bei unseren Untersuchungen verwendeten Menge (6000 Microspheren oder 0,3 mg Albumin pro Tier) wird etwa jede 10000ste Kapillare verstopft (Harding et al. 1973, Mostbeck 1972, Seboldt 1980).

5.3.4. Aufnahmetechnik

Sämtliche nuklearmedizinischen Messungen werden mit einer Großfeld-Gammakamera (Picker-Dyna 4 C) und dem one line angeschlossenen Auswertesystem vorgenommen.

Da die proximale Tibia des Kaninchens im queren Durchmesser zwischen 1,5 und 2,0 cm mißt, empfiehlt es sich, nicht im Maßstab 1:1 zu szintigraphieren, sondern es bietet sich hier der pin-hole-Kollimator an *(Abb. 6)*.

Von den Kniegelenken einschließlich der distalen Femurepiphyse und der proximalen Tibiaepiphyse jedes Versuchstieres wird ein statisches Szintigramm angefertigt, wobei eine Matrix von 128 · 128 Bildpunkten und eine Zähltiefe von 255 Impulsen pro Bildpunkt zugrunde gelegt wird. Es wird eine Gesamtimpulszahl von 200000 Impulsen vorgewählt. Die Aufnahme wird bei Erreichen der Zähltiefe in *einem* Bildelement beendet.

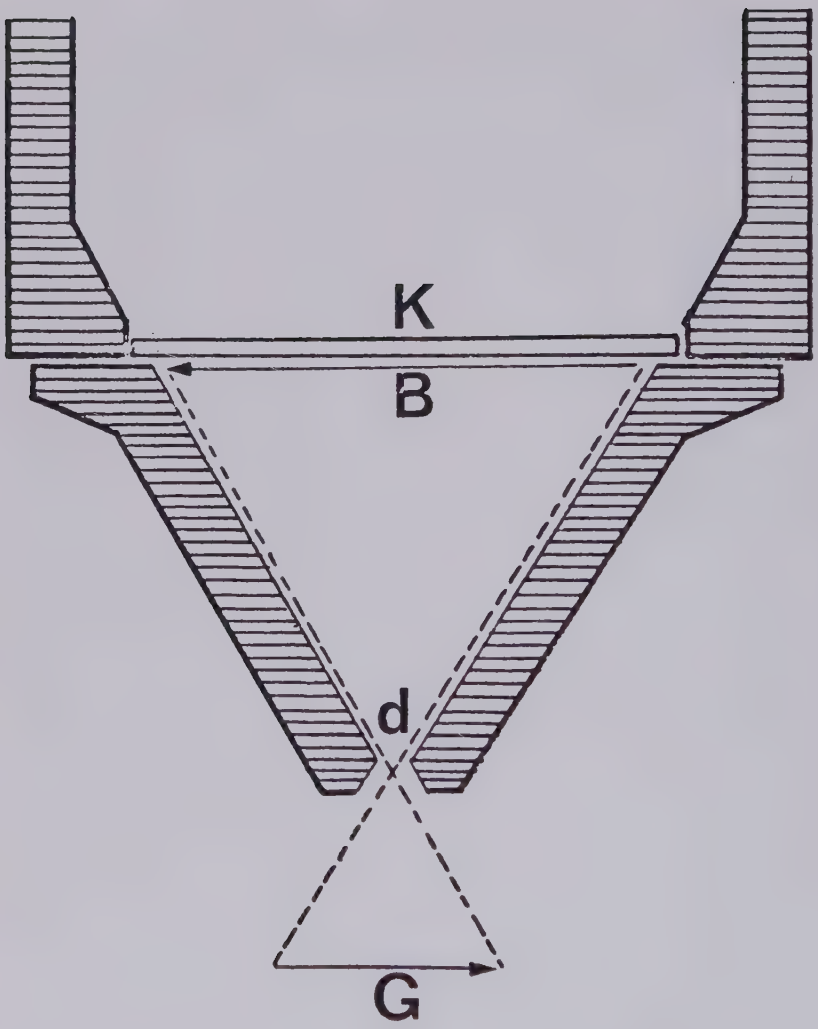

Abb. 6 Schematische Darstellung des Prinzips des pin-hole-Kollimators
K = NaJ-Kristall
B = Bild
G = Gegenstand
d = Durchmesser der Kollimatoröffnung

Die Messungen erfolgen zwischen 5 und 15 Minuten nach Reinjektion der aufbereiteten Suspension. Sie werden immer

im Vergleich zur nicht operierten linksseitigen Kniegelenksregion vorgenommen.

5.3.5. Auswertung

Aus der Relation zweier Aktivitätsmessungen über gleich großen Arealen läßt sich auf das Volumenverhältnis der perfundierten Vasalräume schließen, sofern man voraussetzt, daß sich die $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten in dem zur Verfügung stehenden Intravasalraum homogen verteilen.

Nach Festlegung des Kniegelenksspaltes werden die „regions of interest" immer in gleichbleibender Größe über die distale Femurepiphyse und proximale Tibiaepiphyse gelegt und die Impulssummen registriert. Die Größe der Areale wird mit 25 · 36 Bildpunkten festgelegt. Mittels eines Längsprofils, das parallel zu den Röhrenknochen durch den Untersuchungsbereich eingelegt wird, läßt sich der Gelenkspalt auch in nicht eindeutigen Fällen auffinden *(Abb. 7)*. Aus den gewonnenen Impulssummen wird der Quotient proximale Tibia zu distalem Femur gebildet. Da es bei Erreichen von 255 Impulsen pro Bildpunkt zu einem automatischen Abschalten (close frame) kommt, muß der Quotient der Impulssummen aus einem zusätzlichen Areal derselben Extremität gebildet werden. Die Aufnahmezeit muß dabei nicht mehr berücksichtigt werden.

5.3.6. Röntgenaufnahmen

Röntgenkontrollen der proximalen Tibia wurden im Anschluß an jede Operation und nach Entnahme des Knochens am Ende der Versuchsdauer durchgeführt. Verwendet wurde das Gerät ERG 85/15 ö der Fa. Siemens. Der Abstand Bildröhre/Objekt betrug 1 m, die Belichtungszeit zwischen 0,45 und 0,5 sec bei 50 KV.

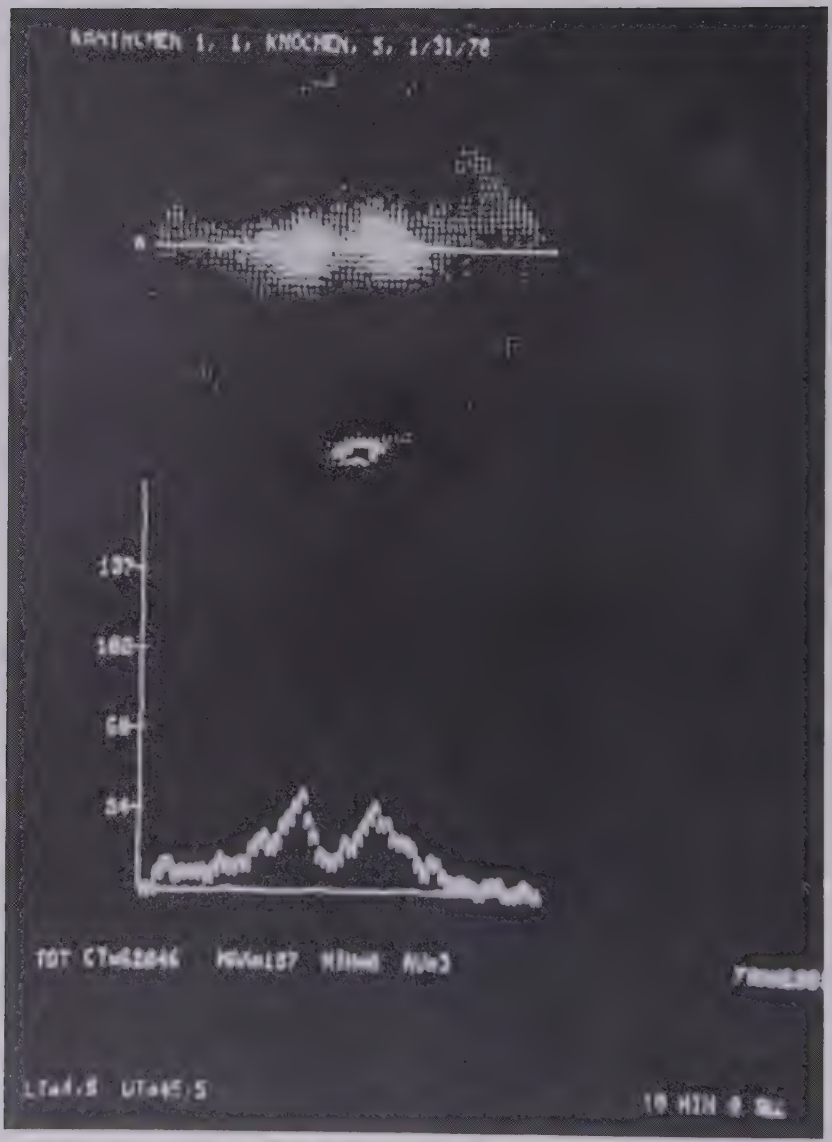

Abb. 7 Längsprofil zur Lokalisierung des Gelenkspaltes.

Die entnommene Tibia wurde außerdem am Xenographen (Fa. Koch und Sterzel) mit dem Kodakfilm Definix medical dargestellt (30 mA, 30 KV, 7 sec). Dieser feinkörnige Film mit hohem Kontrast gestattet eine sehr gute Detailerkennbarkeit.

Abb. 8 Mit Spickdraht und Schraube versorgte epi-metaphysäre Fraktur.

6. Ergebnisse

6.1. Gruppe der Kontrolltiere

6.1.1. Die szintigraphischen Untersuchungen mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten lassen einen Seitenunterschied nicht erkennen *(Abb. 9)*.

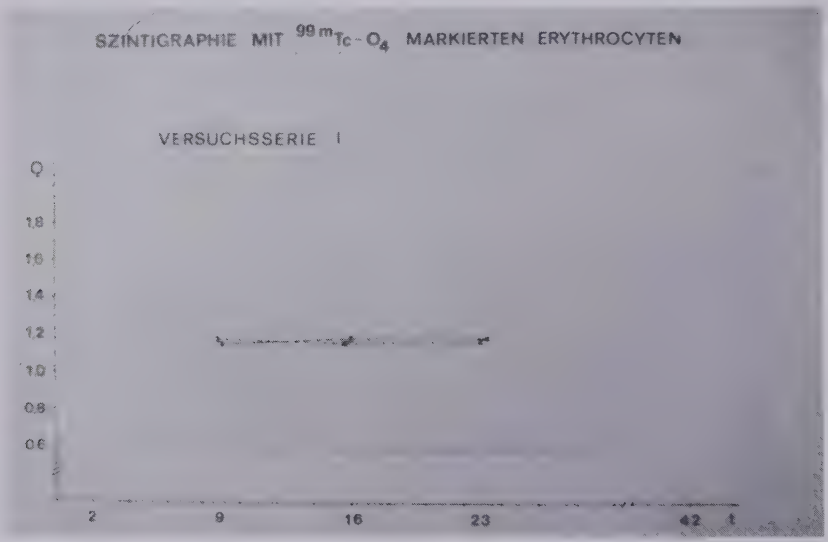

Abb. 9

6.1.2. Bei der Skelettszintigraphie besteht beidseits eine Anreicherung im Epiphysenfugenbereich ohne Seitendifferenz *(Abb. 10)*.

6.1.3. Sowohl die intravitalen Röntgenaufnahmen der proximalen Tibia als auch die postmortal gewonnene Aufnahme am entnommenen Knochen weisen seitengleiche offene Wachstumsfugen auf *(Abb. 11)*.

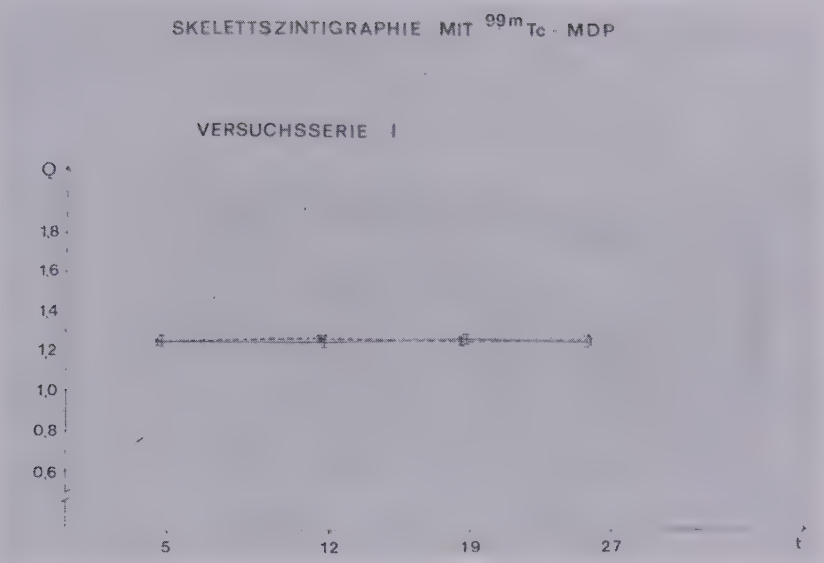

Abb. 10:

Abb. 11 Röntgenbild am entnommenen Knochen; normale Fuge.

6.2. Gruppe mit epi-metaphysären Frakturen

6.2.1. Die szintigraphischen Messungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten zeigen eindeutige Unterschiede zwischen den Wachstumsfrakturen, die komplikationslos ausheilen und denen, die zu einer kompletten oder auch inkompletten Epiphyseodese führen.

Bei ungestörtem Heilverlauf ergibt sich, daß das mit ^{99m}Tc-O_4 markierte Erythrocyten perfundierte Gefäßbett keinen Seitenunterschied aufweist *(Abb. 12, Abb. 16).* Diejenige Epiphysenfraktur, die letztendlich zu einem vorzeitigen partiellen oder kompletten Fugenschluß führt, läßt bereits nach 9 Tagen nach der Operation erkennen, daß das perfundierte Gefäßvolumen der verletzten proximalen Wachstumsfuge der Tibia gegenüber der Vergleichsseite deutlich vermindert ist. Bei keinem Tier kommt es bei den Messungen, die bis zum 37. bzw. 44. Tag nach der Operation vorgenommen wurden, zu einer Normalisierung des perfundierten Gefäßbettes *(Abb. 14, Abb. 17).*

6.2.2. Die Angioszintigraphie mit ^{99m}Tc-O_4 markierte Albuminpartikel ergibt identische Meßwerte zu den Untersuchungsserien mit markierten Erythrocyten *(Abb. 14).*

6.2.3. Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP zeigt bei ungestörtem Heilungsverlauf mit intakter Epiphysenfuge zwischen dem 12. und 19. postoperativen Tag eine deutliche Aktivitätsanreicherung der verletzten Fuge. Nach 30 bis 34 Tagen nach gesetzter Verletzung ist jedoch zumeist keine wesentliche Seitendifferenz mehr nachweisbar *(Abb. 15, Abb. 18, Abb. 19).*

6.2.4. Die Beurteilung, ob eine Epiphysenfuge intakt ist oder ob es zu einem vorzeitigen Fugenschluß gekommen ist, wird anhand der intravitalen Röntgenaufnahmen und der postmor-

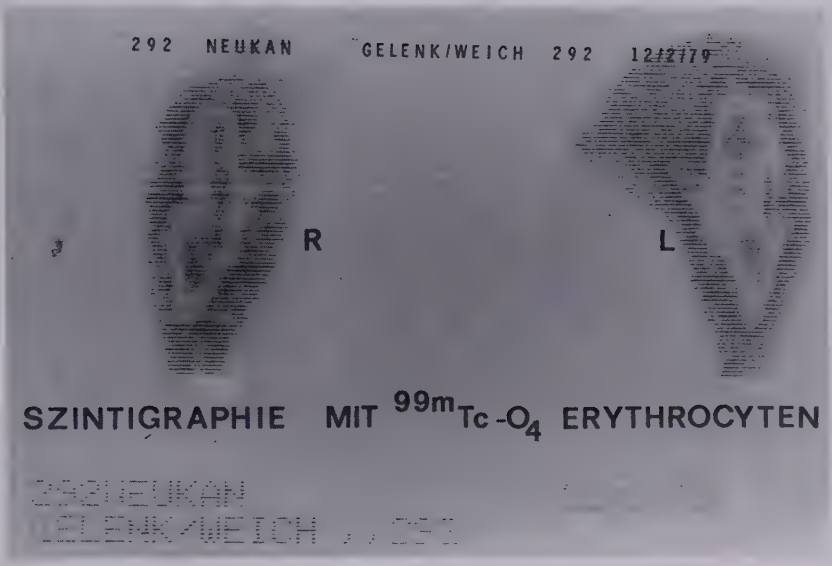
292 NEUKAN GELENK/WEICH 292 12/2/79
R
L
SZINTIGRAPHIE MIT 99mTc-O4 ERYTHROCYTEN

Abb. 12

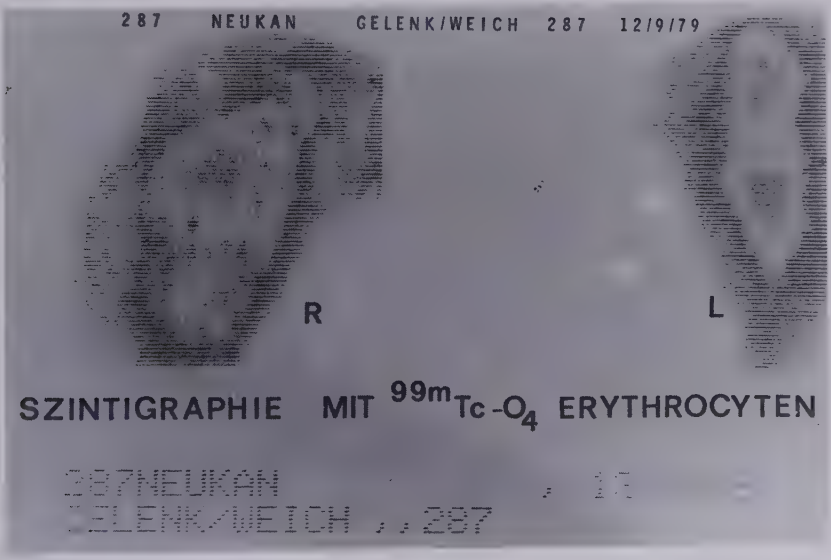
287 NEUKAN GELENK/WEICH 287 12/9/79
R
L
SZINTIGRAPHIE MIT 99mTc-O4 ERYTHROCYTEN

Abb. 13

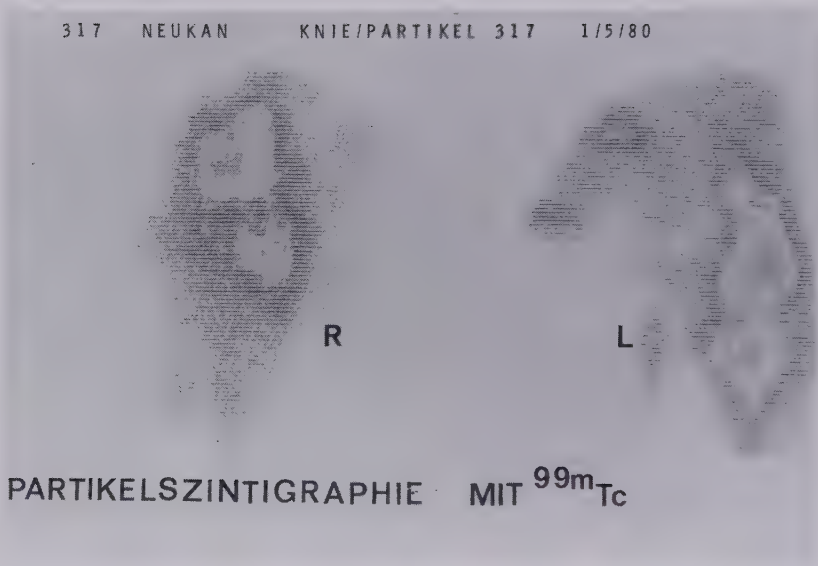
317 NEUKAN KNIE/PARTIKEL 317 1/5/80
R
L
PARTIKELSZINTIGRAPHIE MIT 99mTc

Abb. 14

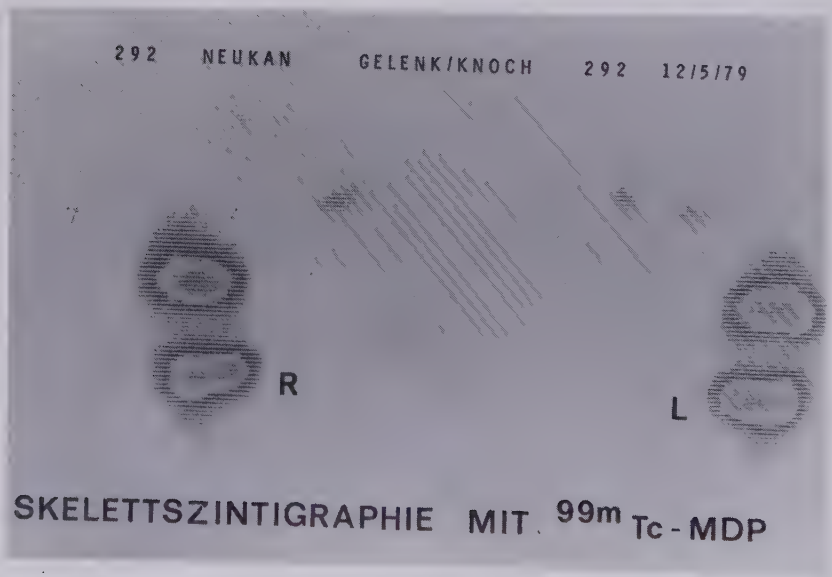
292 NEUKAN GELENK/KNOCH 292 12/5/79
R
L
SKELETTSZINTIGRAPHIE MIT 99m Tc-MDP

Abb. 15

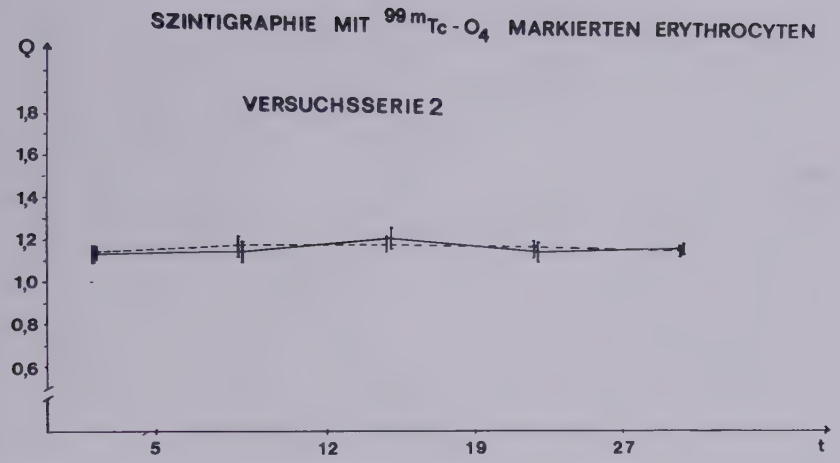

Abb. 16 Tiere der Gruppe 2 mit ungestörtem Heilungsverlauf.

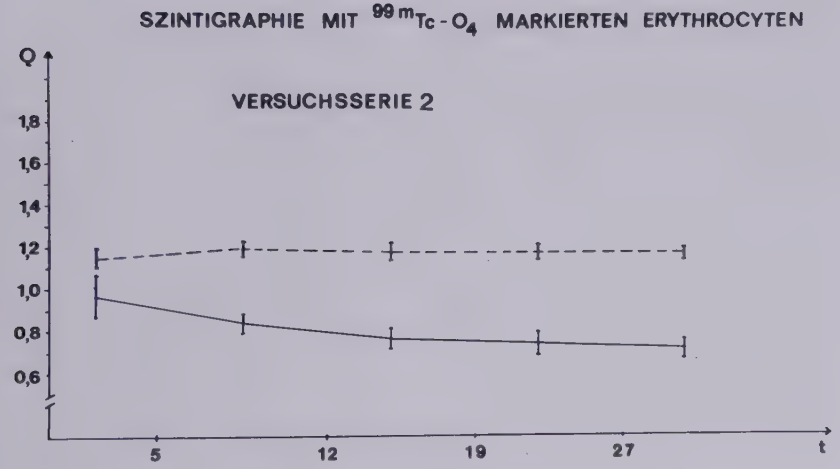

Abb. 17 Tiere der Gruppe 2 mit vorzeitigem Fugenschluß.

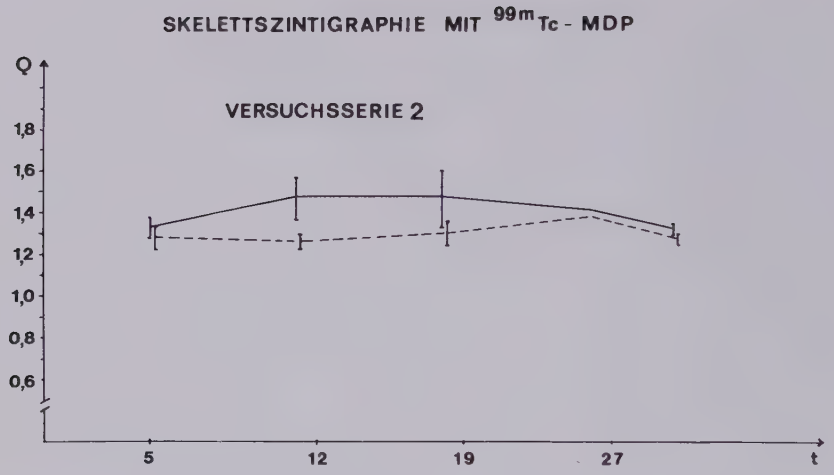

Abb. 18 Ungestörter Heilungsverlauf.

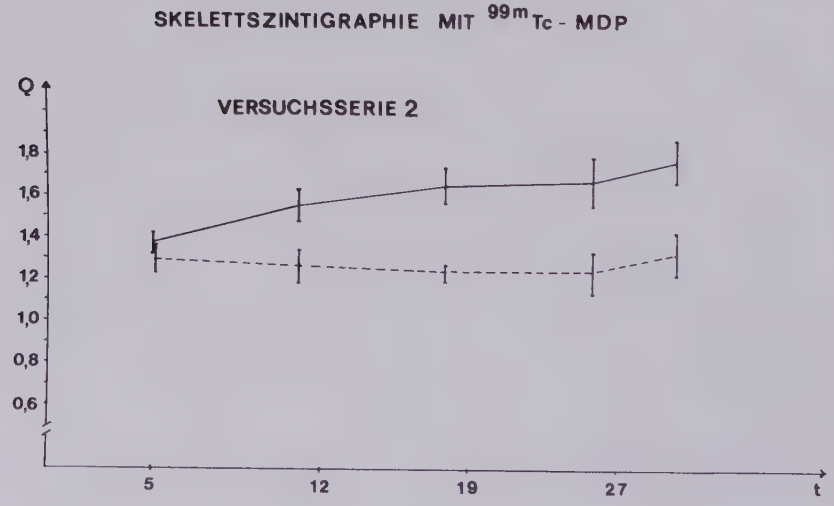

Abb. 19 Gestörter Heilungsverlauf.

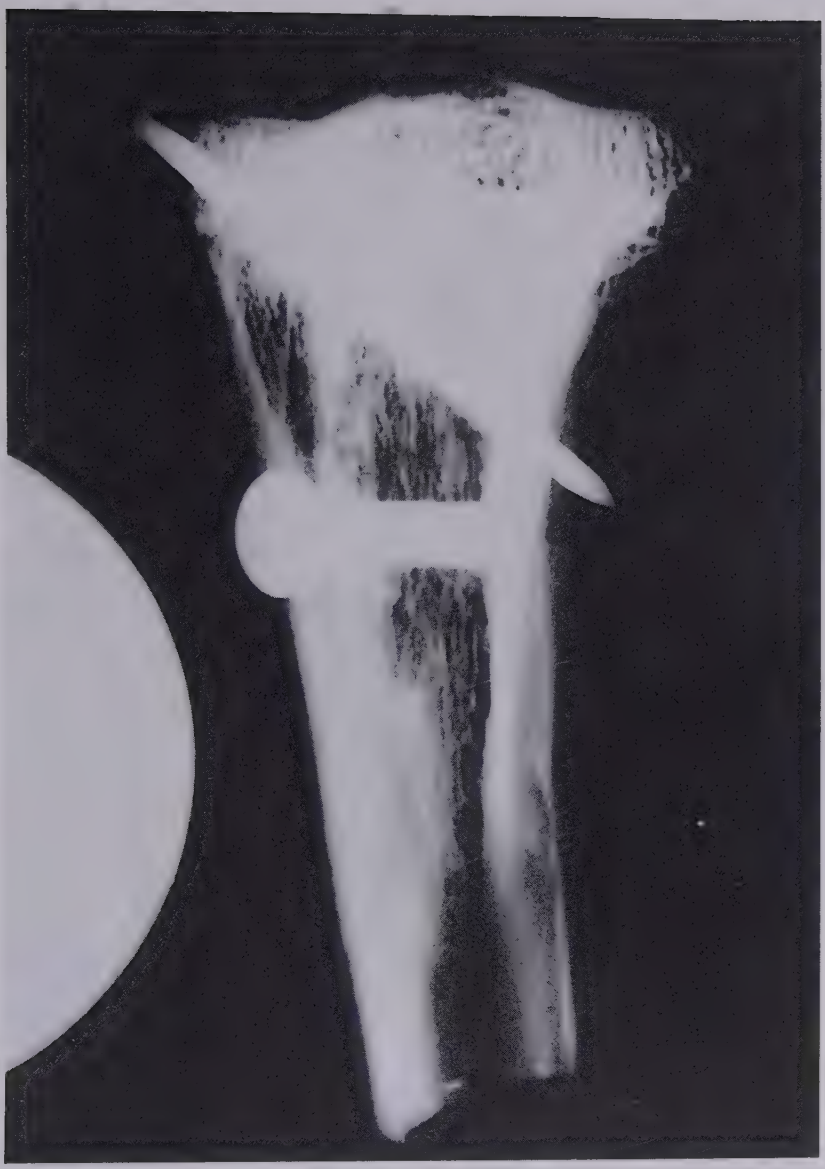

Abb. 20 Epiphysenfuge intakt.

tal am entnommenen Knochen gewonnenen Röntgenaufnahmen gestellt. Dies gilt für die folgende Versuchsgruppe in derselben Weise *(Abb. 20 und 21).*

Abb. 21 Epiphysenfuge teilweise köchern, Fragmente abgerutscht.

Tabelle

Meßwerte ($Q = \frac{\text{Impulssumme proximale Tibiaepiphyse}}{\text{Impulssumme distale Femurepiphyse}}$) der Versuchsserie — V_1

A: Szintigraphie mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten

Tier	2.		9.		16.		23. p. o. Tag	
	re	li	re	li	re	li	re	li
041			1,12	1,19	1,16	1,17	1,19	1,14
042			1,16	1,14	1,20	1,17	1,18	1,14
043			1,19	1,16	1,16	1,14	1,18	1,16
044			1,14	1,16	1,19	1,13	1,20	1,18
291			1,14	1,20	1,16	1,17	1,16	1,19
292			1,14	1,21	1,19	1,16	1,17	1,18
$\bar{x}$			1,148	1,177	1,177	1,15	1,180	1,165
			0,024	0,027	0,019	0,018	0,014	0,022

B: Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP

Tier	5.		12.		19.		23. p. o. Tag	
	re	li	re	li	re	li	re	li
041	1,21	1,19	1,25	1,26	1,19	1,26	1,24	1,27
042	1,31	1,24	1,22	1,28	1,26	1,19	1,28	1,31
043	1,21	1,26	1,30	1,26			1,26	1,19
044	1,19	1,24	1,29	1,24	1,28	1,27	1,25	1,28
291			1,14	1,28	1,29	1,27	1,23	1,21
292			1,26	1,20	1,19	1,20	1,21	1,16
$\bar{x}$	1,230	1,233	1,243	1,253	1,242	1,238	1,245	1,237
	0,054	0,030	0,058	0,030	0,049	0,040	0,024	0,059

Meßwerte ($Q = \frac{\text{Impulssumme proximale Tibiaepiphyse}}{\text{Impulssumme distale Femurepiphyse}}$) der Versuchsserie V_2

A. Szintigraphie mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten

Tier	2.		9.		16.		23.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
201	0,92	1,17			0,71	1,14					mit schwerer Schädigung der Wachstumsfuge
202	0,88	1,21			0,68	1,17					
204	0,96	1,04			0,77	1,2					
206	0,98	1,12			0,72	1,14					
207	1,08	1,14			0,68	1,17					
208	0,92	1,09			0,72	1,14					
209	0,90	1,12			0,68	1,15					
212	0,96	1,14	0,82	1,15	0,72	1,17	0,70	1,12	0,66	1,14	
220	0,94	1,16	0,8	1,16	0,72	1,19			0,69	1,17	
223	1,0	1,13	0,82	1,16	0,80	1,25	0,74	1,23	0,71	1,11	
224			0,85	1,19	0,82	1,20	0,73	1,20	0,75	1,16	
225	1,01	1,12			0,78	1,19			0,68	1,14	
226	1,19	1,15			0,80	1,23			0,72	1,15	
228			0,87	1,17	0,85	1,23	0,77	1,14	0,77	1,16	
232	1,10	1,12	0,86	1,17	0,75	1,16	0,71	1,17			
233	0,90	1,17	0,82	1,17	0,79	1,16	0,69	1,16			
235	0,96	1,08	0,92	1,20			0,80	1,12	0,74	1,17	
238	0,96	1,14	0,86	1,19			0,78	1,14			
271	0,82	1,19	0,83	1,13	0,84	1,2	0,81	1,18	0,76	1,19	
273	0,9	1,23	0,84	1,21	0,81	1,13	0,80	1,14			
281	0,81	1,21	0,80	1,15	0,75	1,08	0,70	1,09	0,61	1,19	

Versuchsserie V_2

A. Szintigraphie mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten

Tier	2.		9.		16.		23.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
282	0,93	1,19	0,80	1,17	0,74	1,16			0,66	1,19	mit schwerer
283	0,84	1,14	0,80	1,18	0,75	1,12	0,72	1,14	0,73	1,11	Schädigung der
284			0,82	1,19	0,78	1,17	0,74	1,17	0,65	1,19	Wachstumsfuge
285			0,84	1,21	0,80	1,20	0,72	1,19	0,69	1,14	
286			0,70	1,21	0,65	1,17	0,64	1,17			
287			0,88	1,26	0,70	1,19	0,70	1,20			
$\bar{x}$	0,951	1,146	0,829	1,182	0,752	1,172	0,734	1,160	0,701	1,158	
	0,091	0,046	0,046	0,030	0,054	0,038	0,047	0,036	0,047	0,028	

Tier	2.		9.		16.		23.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
222	1,17	1,17	1,20	1,28	1,28	1,21			1,19	1,16	ohne Schädigung
227			1,17	1,16	1,21	1,19	1,17	1,16			der Wachstums-
229			1,16	1,15	1,16	1,17	1,1	1,21	1,16	1,19	fuge
230	1,14	1,14	1,08	1,15	1,19	1,14			1,16	1,14	
234	1,08	1,13	1,11	1,15	1,21	1,20	1,17	1,14			
$\bar{x}$	1,130	1,147	1,144	1,178	1,210	1,182	1,147	1,170	1,170	1,163	
	0,046	0,021	0,048	0,057	0,044	0,028	0,040	0,036	0,017	0,025	

Meßwerte ($Q = \frac{\text{Impulssumme proximale Tibiaepiphyse}}{\text{Impulssumme distale Femurepiphyse}}$) der Versuchsserie V_2

B. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP

Tier	5.		12.		19.		26.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
201											mit schwerer Schädigung der Wachstumsfuge
202											
204											
206											
207											
208											
209											
212	1,31	1,26	1,58	1,24	1,66	1,22			1,71	1,30	
220	1,43	1,41	1,64	1,45			1,72	1,36			
223	1,41	1,33	1,51	1,41			1,62	1,37	1,58	1,47	
224	1,40	1,31	1,58	1,37			1,64	1,43			
225											
226	1,36	1,26	1,56	1,22	1,59	1,19					
228	1,38	1,24	1,69	1,30	1,67	1,28	1,72	1,28	1,92	1,38	
232	1,34	1,26	1,60	1,21	1,70	1,22			1,78	1,29	
233	1,26	1,17	1,54	1,28	1,78	1,28			1,82	1,17	
235			1,61	1,30	1,66	1,28	1,72	1,30			
238			1,64	1,25	1,70	1,19	1,84	1,21			
271			1,51	1,14	1,62	1,19	1,81	1,13			
273			1,56	1,16	1,59	1,21	1,76	1,20			

Versuchsserie V_2

B. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP

Tier	5.		12.		19.		26.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
281			1,33	1,17	1,49	1,20	1,66	1,15			mit schwerer
282			1,47	1,19	1,52	1,21	1,55	1,20			Schädigung der
283			1,50	1,23			1,55	1,16			Wachstumsfuge
284			1,48	1,21			1,68	1,19			
285			1,51	1,19			1,67	1,17			
286			1,50	1,23			1,55	1,16			
287			1,44	1,22			1,37	1,18			
$\bar{x}$	1,361	1,280	1,539	1,251	1,635	1,225	1,657	1,233	1,762	1,322	
	0,056	0,071	0,083	0,084	0,084	0,037	0,119	0,093	0,127	0,112	

Tier	5.		12.		19.		26.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
222	1,31	1,33	1,51	1,26			1,40	1,37	1,32	1,28	ohne Schädigung
227	1,31	1,19	1,58	1,25	1,62	1,23					der Wachstums-
229	1,41	1,28	1,43	1,28	1,54	1,31			1,28	1,23	fuge
230	1,28	1,31			1,34	1,27			1,31	1,28	
234	1,31	1,27	1,34	1,21	1,35	1,35			1,31	1,26	
$\bar{x}$	1,324	1,276	1,465	1,250	1,463	1,290	1,400	1,370	1,305	1,263	
	0,050	0,054	0,103	0,029	0,140	0,052			0,017	0,024	

6.3. Gruppe mit Quetschungsverletzungen der Wachstumsfuge

6.3.1. Die Messungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten ergeben, daß bei den Verletzungen, die mit erheblichen Schäden an der Epiphysenfuge ausheilen, bereits nach 9 Tagen nach dem Trauma eine deutliche Minderung des perfundierten Gefäßbettes zu finden ist. Blieb die Wachstumsfuge nach einer Quetschungsverletzung jedoch offen, sind Abweichungen bei den Aktivitätsanreicherungen gegenüber der gesunden Extremität nicht zu erkennen *(Abb. 22, 26, 27).*

6.3.2. Die Partikelszintigraphie mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Albuminpartikeln ergibt bei den Tieren, bei denen eine schwere Schädigung der Wachstumsfuge vorliegt, eine deutliche Minderung der Aktivität über der entsprechenden Wachstumsfuge. Der Quotient aus Impulssumme proximale Tibiaepiphyse zu distaler Femurepiphyse entspricht den Meßwerten der Untersuchungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten *(Abb. 23).*

6.3.3. Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP läßt in Hinsicht auf ein gutes oder schlechtes Endresultat in der frühen posttraumatischen Phase nicht unterscheiden. Bei den schweren Quetschungsverletzungen findet sich nach 12 Tagen nach dem Trauma eine Aktivitätsanreicherung, die erst mit Beendigung der Umbauvorgänge bzw. mit Abschluß der Kallusbrückenbildung oder Epiphyseodese zur Norm absinkt. Auch bei den guten Endresultaten kommt es nach 12 bis 14 Tagen zu einem Anstieg der Aktivität, der dann jedoch nach 30 bis 34 Tagen nicht mehr darstellbar ist *(Abb. 24, 28, 29).*

6.3.4. Die postoperativen Röntgenaufnahmen lassen Frakturlinien nicht erkennen. Partielle Verschmälerungen der Wachstumsfuge sind nicht nachzuweisen.

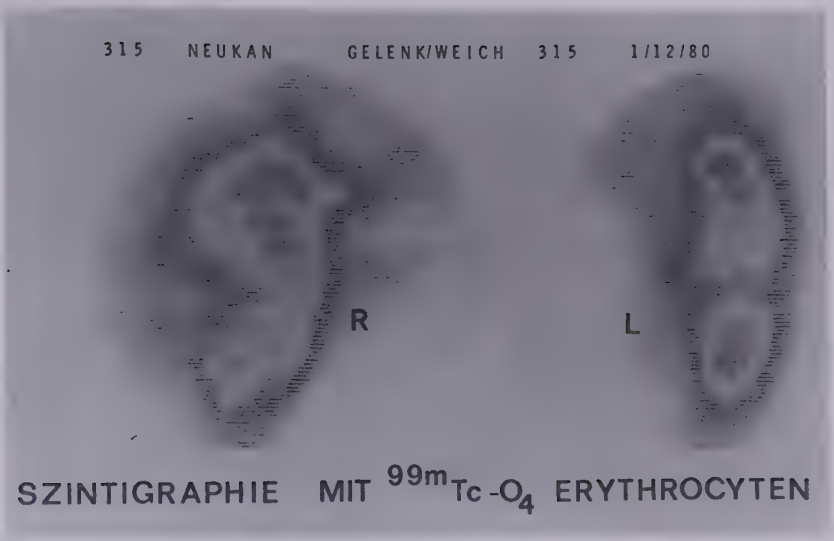
315 NEUKAN GELENK/WEICH 315 1/12/80
R
L
SZINTIGRAPHIE MIT 99mTc-O4 ERYTHROCYTEN

Abb. 22

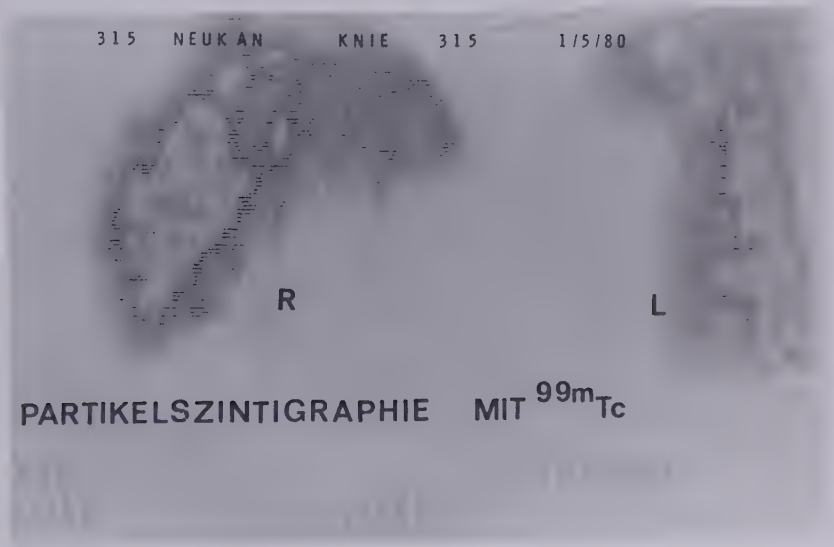
315 NEUKAN KNIE 315 1/5/80
R
L
PARTIKELSZINTIGRAPHIE MIT 99mTc

Abb. 23

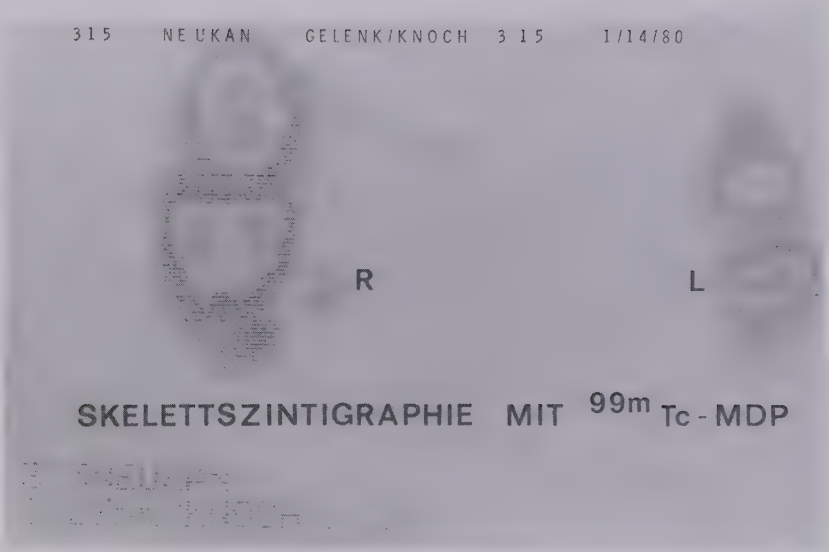

Abb. 24

Die an der entnommenen Tibia angefertigten Röntgenaufnahmen zeigen dann jedoch das Ausmaß der Schwere der gesetzten Verletzungen. Es zeigen sich sowohl partielle Epiphyseodesen als auch komplette Ossifikationen der Epiphysenfuge *(Abb. 25)*.

Abb. 25

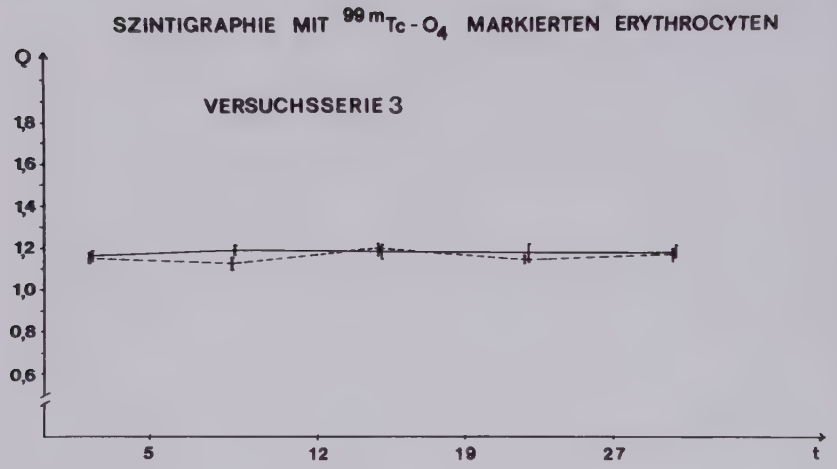

Abb. 26 Tiere mit gutem Endergebnis.

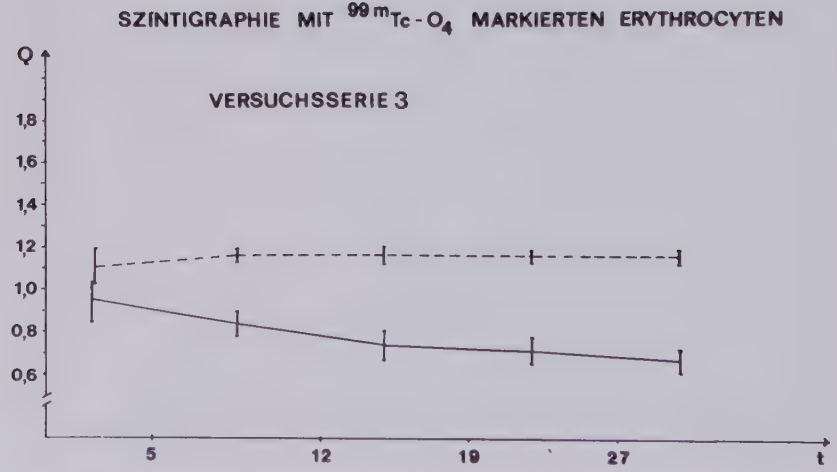

Abb. 27 Tiere, deren Verletzung mit Schäden der Epiphysenfuge ausheilte.

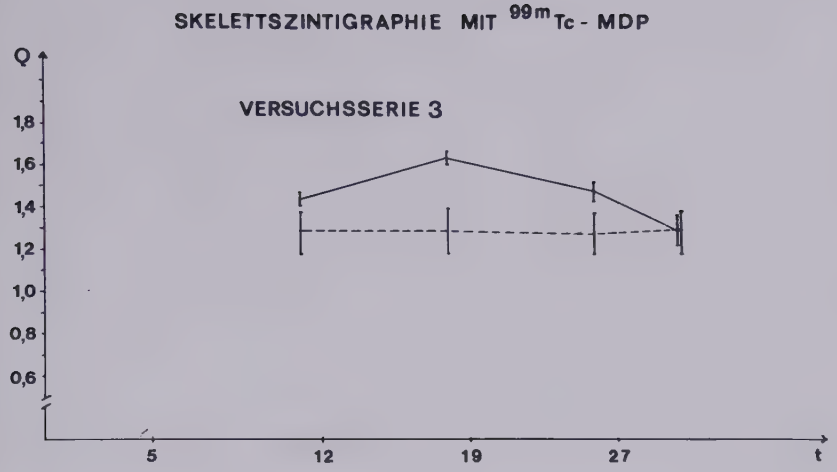

Abb. 28 Tiere mit gutem Endergebnis.

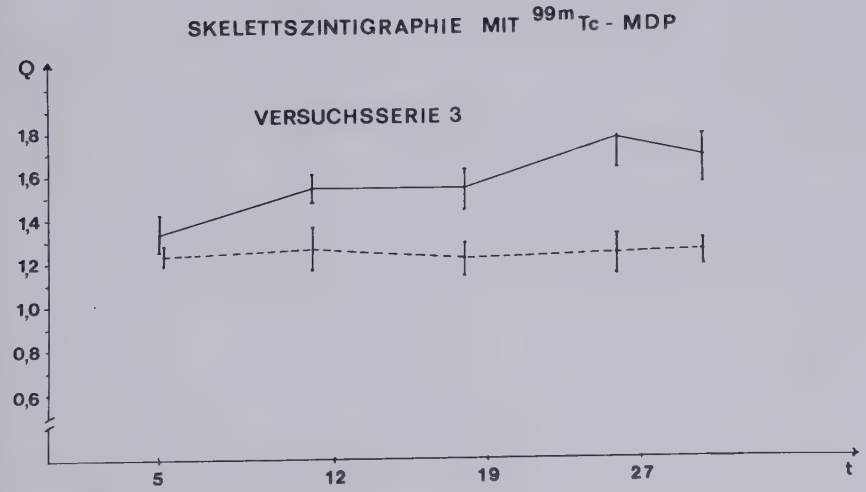

Abb. 29 Tiere, deren Verletzung mit Schäden der Epiphysenfuge ausheilte.

Meßwerte ($Q = \frac{\text{Impulssumme proximale Tibiaepiphyse}}{\text{Impulssumme distale Femurepiphyse}}$) der Versuchsserie V_3

A. Szintigraphie mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten

Tier	2.		9.		16.		23.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
101			0,84	1,14	0,72	1,15			0,61	1,21	mit schwerer
102			0,91	1,20	0,82	1,16			0,69	1,14	Schädigung der
103			0,80	1,12	0,69	1,14			0,61	1,19	Wachstumsfuge
104			0,78	1,09	0,70	1,12			0,60	1,17	
105			0,82	1,16	0,72	1,21			0,59	1,14	
203	0,92	1,17	0,84	1,16	0,76	1,09			0,69	1,12	
205			0,88	1,19	0,81	1,16			0,74	1,16	
215	0,89	1,16	0,81	1,19	0,72	1,20			0,66	1,10	
217	0,99	1,11	0,88	1,18	0,75	1,16			0,71	1,14	
219	0,92	1,08	0,80	1,12	0,69	1,14			0,61	1,18	
221	0,93	1,15	0,88	1,17	0,79	1,18			0,72	1,16	
242	0,95	1,15	0,86	1,21	0,72	1,15	0,66	1,18	0,68	1,17	
243			0,90	1,13	0,78	1,17	0,77	1,16	0,72	1,17	
244	0,98	1,17	0,90	1,18	0,81	1,20	0,76	1,18			
252	0,93	1,02	0,83	1,14	0,61	1,14	0,60	1,16			
253	0,87	0,87	0,68	1,17	0,61	1,18	0,75	1,12	0,60	1,21	
254	0,90	1,09	0,73	1,15							
255			0,80	1,13	0,83	1,16	0,81	1,16			
262	0,83	1,09	0,77	1,15	0,72	1,23	0,68	1,09	0,68	1,09	
263	1,09	1,09	0,88	1,20	0,86	1,25	0,74	1,15	0,77	1,16	

Versuchsserie V_3

A. Szintigraphie mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten

Tier	2.		9.		16.		23.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
264	1,13	1,15	0,84	1,15			0,64	1,16	0,61	1,13	mit schwerer
265			0,82	1,13	0,7	1,12	0,69	1,18			Schädigung der
315					0,7	1,10					Wachstumsfuge
316					0,82	1,14					
317					0,68	1,18					
318					0,63	1,12					
$\bar{x}$	0,948	1,100	0,830	1,157	0,735	1,160	0,710	1,154	0,664	1,155	
	0,084	0,082	0,057	0,031	0,069	0,039	0,066	0,029	0,057	0,034	

Tier	2.		9.		16.		23.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
216	1,16	1,13	1,19	1,09	1,21	1,18			1,19	1,14	ohne Schädigung
241	1,16	1,15	1,19	1,13	1,17	1,20	1,20	1,13	1,17	1,19	der Wachstums-
246	1,14	1,17	1,16	1,15	1,14	1,17	1,14	1,14	1,16	1,14	fuge
$\bar{x}$	1,153	1,150	1,180	1,123	1,173	1,183	1,170	1,135	1,173	1,157	
	0,012	0,020	0,017	0,031	0,035	0,015	0,042	0,007	0,015	0,029	

Meßwerte ($Q = \frac{\text{Impulssumme proximale Tibiaepiphyse}}{\text{Impulssumme distale Femurepiphyse}}$) der Versuchsserie V_3

B. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP

Tier	5.		12.		19.		26.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
101	1,19	1,21			1,41	1,21			1,61	1,19	mit schwerer
102	1,29	1,18			1,47	1,14			1,86	1,17	Schädigung der
103	1,19	1,21			1,39	1,19			1,47	1,20	Wachstumsfuge
104	1,44	1,26			1,69	1,20			1,72	1,21	
105	1,39	1,20			1,52	1,16			1,66	1,27	
203	1,32	1,30			1,58	1,17			1,70	1,19	
205	1,41	1,20			1,57	1,19			1,59	1,20	
215	1,28	1,19			1,42	1,26			1,72	1,26	
217	1,39	1,26			1,44	1,31			1,49	1,31	
219	1,31	1,19			1,56	1,18			1,66	1,17	
221	1,38	1,28			1,56	1,22			1,81	1,31	
242			1,534	1,38	1,61	1,31	1,92	1,30	1,91	1,31	
243			1,50	1,40	1,69	1,41	1,85	1,41			
244			1,66	1,41	1,66	1,34	1,76	1,32			
252			1,52	1,20	1,62	1,22	1,82	1,12			
253			1,55	1,18	1,53	1,12	1,85	1,16			
254											
255			1,58	1,16			1,84	1,16			
262			1,50	1,16	1,53	1,16	1,72	1,21			
263			1,48	1,18	1,42	1,14	1,63	1,19			
264					1,60	1,12	1,69	1,18			

Versuchsserie V_3

B. Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP

Tier	5.		12.		19.		26.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
265			1,48	1,19			1,45	1,14			mit schwerer
315					1,41	1,20					Schädigung der
316					1,48	1,13					Wachstumsfuge
317					1,47	1,16					
318					1,56	1,18					
$\bar{x}$	1,326	1,225	1,534	1,251	1,530	1,205	1,753	1,219	1,667	1,233	
	0,085	0,042	0,058	0,110	0,092	0,075	0,138	0,094	0,123	0,056	

Tier	5.		12.		19.		26.		30. und später		p. o. Tag
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	Endergebnis
216											ohne Schädigung
241			1,401	1,35	1,61	1,35	1,49	1,33	1,32	1,33	der Wachstums-
246			1,44	1,20	1,63	1,19	1,42	1,18	1,21	1,19	fuge
$\bar{x}$	—	—	1,425	1,275	1,620	1,270	1,455	1,255	1,265	1,260	
	—	—	0,021	0,106	0,014	0,113	0,040	0,106	0,078	0,099	

7. Diskussion

7.1. Vorteile der szintigraphischen Untersuchungen mit ^{99m}Tc

Das Radionuklid ^{99m}Technetium hat gegenüber den früher gebräuchlichen ^{87m}Strontium und ^{85}Strontium folgende Vorteile:

a) Eine ausreichend kurze Halbwertszeit von 6 Stunden, so daß kurzfristige Kontrolluntersuchungen möglich sind und

b) eine wesentlich geringere Strahlenbelastung (Subramanian et al., Fueger 1973, Walter et al. 1980).

Alle nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden mit dem Radionuklid ^{99m}Technetium durchgeführt. Die Einzelmessungen wurden mit der Gammakamera (Firma Picker-Dyna Camera) und dem on line angeschlossenen System Gamma 11 (Firma: Digital Equipment Corporation) vorgenommen. Mit dem pin-hole-Kollimator gelang eine ausreichend große und gute Darstellung der Kniegelenke des Kaninchens mit den angrenzenden Wachstumsfugen. Der Kniegelenksspalt wurde auch bei nicht sofort szintigraphisch sichtbarer Erkennung mit Hilfe von Längsprofilen, die parallel zur Achse der Röhrenknochen über das Szintigraphiebild gelegt wurden, in allen Fällen eindeutig aufgefunden. Die Meßareale, die über die distale Femurepiphyse und proximale Tibiaepiphyse gelegt wurden, betrugen 25 · 36 Bildpunkte.

Die gewonnenen Meßwerte ließen eine Aussage nur über Veränderungen im Bereich der gesamten proximalen Tibiaepiphyse zu.

7.2. Untersuchungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten

Die Markierung der Erythrocyten mit ^{99m}Technetium-Pertechnetat in der von ECKELMANN (1970) angegebenen Weise ist ein technisch und zeitlich aufwendiger Arbeitsvorgang. Man erreicht mit dieser Methode, daß 50 bis 60 % der Erythrocyten des entnommenen Blutes radioaktiv markiert werden. Die markierten Erythrocyten geben Aufschluß über das perfundierte Gefäßvolumen. Die Region über einer verletzten Wachstumsfuge wird mit einem gleich großen Areal eines proximal liegenden Röhrenknochenanteils derselben Extremität verglichen. Gleich große Regionen der gegenseitigen Extremität ließen sich zum Vergleich nicht heranziehen, da die Messungen der beiden Extremitäten nacheinander erfolgen müssen wegen des geringen Durchmessers der proximalen Tibia beim Versuchstier. Bei dem Vergleich der Impulssummen zweier Areale derselben Extremität berücksichtigt man zum einen Unterschiede in der homogenen Durchmischung, die für die einzelnen Extremitäten unterschiedlich sein können und zum anderen zeitliche Unterschiede bei der Messung der Impulssummen, da sich bei Erreichen der Zähltiefe von 255 Impulsen pro Bildpunkt das Meßsystem automatisch abschaltet. Ein Vergleich mit der unverletzten gegenseitigen Extremität erreicht man durch die Bildung des Quotienten Impulssumme proximale Tibiaepiphyse zu Impulssumme distale Femurepiphyse.

7.3. Untersuchungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Albuminpartikeln

Für die Untersuchungen wurden handelsübliche Albuminpartikel mit einer Größe zwischen 10 und 100 μ der Firma 3 M

verwandt. Diese Methode führt zu einer angioszintigraphischen Durchblutungsmessung. Sie hat klinisch breite Anwendung gefunden in der Lungenszintigraphie zum Nachweis von Embolien bzw. Lungeninfarkten. Bei diesem Untersuchungsvorgang bleiben die Albuminpartikel in der nachfolgenden Endstrombahn stecken und geben direkt Aufschluß darüber, inwieweit die Durchblutung eines Bezirkes gegenüber vergleichenden Regionen gesunden Gewebes gestört ist. Um eine Aussage über die Durchblutung nach Verletzung von Wachstumsfugen der unteren Extremität vornehmen zu können, muß man die markierten Albuminpartikel in die Aorta abdominalis injizieren, um eine homogene Durchmischung in den Arterien der unteren Extremitäten zu erreichen. Aus den bereits oben erwähnten Gründen ist eine vergleichende Beurteilung nur durch die Quotientenbildung der Region über der proximalen Tibiaepiphyse und der distalen Femurepiphyse statthaft.

Die Partikelszintigraphie bietet häufig operationstechnische Schwierigkeiten. Bei den gewählten Versuchstieren kam es nach Freilegung der Aorta abdominalis und Punktion derselben häufig zu kleinen Hämatomen, die zu erheblichen postoperativen Verwachsungen und Verklebungen führten, so daß Kontrollpartikelszintigraphien praktisch nicht mehr möglich waren. Bei den Untersuchungen mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Albuminpartikeln handelt es sich um einmalige Untersuchungen an den einzelnen Versuchstieren.

Die Ergebnisse, die mit der nuklearmedizinischen Untersuchung der Partikelszintigraphie gewonnen werden, werden mit denen der Untersuchung mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten verglichen. Der Vergleich dieser beiden szintigraphischen Untersuchungsmethoden ergab: Bei gleich großen

Arealen über der proximalen Tibiaepiphyse und distalen Femurepiphyse und Bestimmung der Impulssummen dieser Region zeigte sich eine annähernd identische Quotientenbildung, wenn man die Impulssumme des Tibiakopfbereichs in Relation zu der Impulssumme der distalen Femurepiphyse setzt. Indirekt kann man daher bei einem Abfall der Impulse bei der Untersuchung mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten auch auf eine Minderung der Durchblutung schließen.

Sowohl bei den nuklearmedizinischen Untersuchungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten als auch mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Albuminpartikeln müssen als mögliche Fehlerquellen die den Knochen umgebenden, gut durchbluteten Muskelanteile berücksichtigt werden. Die proximale Tibiaepiphyse als auch die distale Femurepiphyse des Kaninchens ist aber nur von einem minimalen Muskelmantel bedeckt.

Die ^{99m}Tc-Partikelszintigraphie als auch die Untersuchungsmethode mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten stellen einen für die klinische Routine brauchbaren Weg dar.

7.4. Untersuchung mit ^{99m}Technetium-MDP

Die Untersuchung mit ^{99m}Technetium-MDP ist eine seit Jahren angewandte Methode zur Erkennung krankhafter Prozesse am Skelettsystem. Die Knochenszintigraphie mit Technetium markierten Phosphatverbindungen zeigt eine vermehrte Aktivitätseinlagerung an Knochenregionen, die einen erhöhten Stoffwechsel aufweisen. Der genaue Wirkungsmechanismus der Knochenmarkierung durch Technetiumphosphatkomplexe ist noch nicht endgültig geklärt (Tilden et al. 1973, Genant et al. 1974, Rosenthall et al. 1975, Lentle et al.

1976). Der Wert der Skelettszintigraphie bei epiphysären Fugenläsionen liegt darin, daß mit dieser Methode Verlaufsbeobachtungen möglich sind und zum anderen der Zeitpunkt nachgewiesen werden kann, an dem der Heilungsprozeß abgeschlossen und somit eine Wiederbelastung der Extremität möglich ist (Walter et al. 1980, Neugebauer 1980).

7.5. Beurteilung der Versuchsserien

7.5.1. Beurteilung der Versuchsserien mit epi-metaphysären Frakturen

27 Tiere wiesen letztendlich eine mehr oder weniger starke Schädigung der Wachstumsfuge auf. Bei all diesen Tieren war ab dem 9. postoperativen Tag eine deutliche Verminderung des perfundierten Gefäßbettes anhand der Untersuchung mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten zu finden.

Im gewählten Untersuchungszeitraum kam es in keinem Fall zu einer Normalisierung des perfundierten Gefäßbettes. Bei 5 Tieren heilte die gesetzte Fraktur ohne Schäden an der Wachstumsfuge aus. In diesen Fällen war mit der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethode mit markierten Erythrocyten auch keine Minderung des perfundierten Gefäßbettes gegenüber der gesunden Vergleichsseite nachzuweisen.

Die Meßwerte mit markierten Albuminpartikeln ergaben identische Meßergebnisse im Vergleich zu den Untersuchungswerten mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten.

Die Schwere einer Schädigung der Wachstumsfuge nach epi-metaphysärer Fraktur läßt sich also mit der Untersuchung mit markierten Erythrocyten und auch mit markierten Albuminpartikeln nachweisen.

Die szintigraphischen Untersuchungen mit ^{99m}Technetium-Methylendiphosphonat zeigten eine deutliche Aktivitätsanreicherung im Bereich der rechten proximalen Tibiaepiphyse ab dem 12. postoperativen Tag bei allen Tieren. Bei den Versuchstieren, bei denen eine schwere Schädigung der Wachstumsfuge letztendlich nachzuweisen war, blieb diese Aktivitätsanreicherung über den gesamten Untersuchungszeitraum bestehen. Bei den 5 Kaninchen, bei denen die Wachtumsfuge ohne Schaden ausheilte, ließ sich die Aktivitätsanreicherung am 12. und 19. postoperativen Tag deutlich nachweisen, fiel jedoch um den 30. postoperativen Tag in den Normbereich ab. Als Normbereich wird immer der Wert der gegenseitigen unverletzten Extremität angesehen. Diese Ergebnisse mit der Skelettszintigraphie zeigen, daß auch bei verminderter Durchblutung eine Aktivitätsanreicherung einer schwer geschädigten Wachstumsfuge vorliegt. Man muß hier die vermehrte Osteoblastenaktivität als Weg der gesteigerten Aktivitätsanlagerung ansehen.

7.5.2. Beurteilung der Versuchsserie mit Quetschungsverletzungen

Die Messungen mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten zeigten bereits nach 9 Tagen nach dem Trauma eine erhebliche Minderung des perfundierten Gefäßbettes.

Die Partikelszintigraphie mit markierten Albuminpartikeln entsprach den gefundenen Werten bei den Untersuchungen mit markierten Erythrocyten. Auch hier ließ sich die Schwere einer Epiphysenfugenverletzung bereits nach 9 Tagen nachweisen, so daß frühzeitig die erhebliche Schädigung der Wachstumsfuge erkannt werden konnte. Bei 3 Tieren ergaben die nuklearmedizinischen Untersuchungen mit Erythrocytenmarkierung und Albuminpartikelszintigraphie nach 9 Tagen

keine Veränderung gegenüber der unverletzten Extremität; in all diesen Fällen waren letztendlich auch pathologische Veränderungen der Wachstumsfuge nicht nachweisbar.

Die Skelettszintigraphien mit ^{99m}Tc-MDP ergab bei den Messungen am 12. und 19. postoperativen Tag eine deutliche Aktivitätsvermehrung im Bereich der rechten proximalen Tibia. Dieser Aktivitätsanstieg fand sich auch bei den Tieren, bei denen es letztendlich zu keiner Schädigung der Wachstumsfuge gekommen war. Die Tiere, die eine schwere Schädigung der Wachstumsfuge davongetragen hatten, ließen über den gesamten Meßzeitraum hinweg einen Abfall in den Normbereich vermissen, während bei den Tieren, deren Wachstumsfuge ohne Komplikationen ausheilte, sich bei den Messungen am 30. postoperativen Tag eine seitengleiche Speicherung fand. Auch bei dieser Versuchsserie kann mit der Skelettszintigraphie nicht auf eine Durchblutungsstörung geschlossen werden.

7.6. Vergleich der szintigraphischen Untersuchungen für die klinische Anwendung

Die empfindlichste szintigraphische Untersuchungsmethode zum Nachweis einer Durchblutungsminderung ist die Partikelszintigraphie mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Albuminteilchen mit einer Größe von 10 bis 100 μ. Diese Untersuchungsmethode ist für die klinische Routine jedoch nicht von großem Wert, da die Partikel intraarteriell eingebracht werden müssen. Um eine homogene Vermischung zu garantieren, müssen die Partikel in die Aorta abdominalis bzw. aortennahe große Arterien injiziert werden. Aus diesem Grunde ist die Angioszintigraphie als Routinediagnostikum zur Erkennung der

Schwere einer Epiphysenfugenverletzung nur bedingt anzuwenden.

Die szintigraphische Untersuchung mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten ist eine fast ebenbürtige, sehr empfindliche Nachweismethode einer Durchblutungsverminderung. Die radioaktive Markierung der Erythrocyten bereitet keine Schwierigkeiten, wenn auch der gesamte Markierungsablauf sehr zeitaufwendig ist. Die Untersuchung mit ^{99m}Tc-O_4 markierten Erythrocyten ist eine beim Jugendlichen oder Kind ohne Schaden anwendbare Nachweismethode.

Die Skelettszintigraphie hat bei epiphysären Fugenläsionen ihre Berechtigung als Methode der Verlaufsbeobachtung während des Heilungsprozesses. Außerdem kann nach Absinken der Aktivitätsanreicherung in den Normbereich der gegenseitigen unverletzten Extremität der Zeitpunkt erkannt werden, an dem der Heilungsprozeß im wesentlichen abgeschlossen ist und eine Wiederbelastung ohne späteren Schaden möglich ist.

Eine quantitative Aussage ist mit den bei den Tierexperimenten angewandten szintigraphischen Untersuchungsmethoden nicht möglich. Die Einzelwerte, die bei den Untersuchungen an den verschiedenen postoperativen Tagen gewonnen werden, lassen jedoch eindeutige Rückschlüsse auf eine etwaige verminderte oder gestörte Durchblutung zu. Setzt man den Quotienten der verletzten Extremität mit dem der nicht verletzten Extremität in Vergleich, so ergibt sich daraus die Veränderung des perfundierten Gefäßvolumens. Weiterhin ist eine Aussage darüber möglich, ob eine verminderte Durchblutung im Bereich der gesamten Wachstumsfuge vorliegt. Einzelne Abschnitte der Wachstumsfuge sind bei der nur 1,5 bis 2 cm breiten proximalen Tibiaepiphysenfuge auch durch Zuhilfenahme des pin-hole-Kollimators nicht ausreichend genau darzustellen.

8. Zusammenfassung

Die Prognose einer epiphysären Fugenläsion hängt von der Schwere der epiphysären Gefäßschädigung ab. Eine vorübergehende Ischämie des epiphysären Anteils der Wachstumsfuge führt zu Nekrosen und damit zu nachfolgenden Wachstumsstörungen. Bisher gibt es keine einfache, klinisch brauchbare Methode, die Durchblutungsverhältnisse frühzeitig aufzudecken, um spätere schwerwiegende Schäden zu vermeiden. Die szintigraphische Untersuchung mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten ist eine empfindliche Methode zum Nachweis einer Durchblutungsminderung. Unter der Voraussetzung, daß sich die markierten Erythrocyten in dem zur Verfügung stehenden Intravasalraum homogen verteilen, läßt sich aus der Relation zweier Aktivitätsmessungen über gleich großen Arealen derselben Extremität auf das Volumenverhältnis der perfundierten Vasalräume schließen. Mit dieser Methode hat man ein empfindliches Untersuchungsverfahren zur Hand, das auch klinisch anwendbar ist. Bei Verletzungen an tierexperimentellen Untersuchungen, die letztendlich zu einem Sistieren der Epiphysenfuge führen, läßt sich bereits nach 9 Tagen nach stattgehabtem Trauma eine deutliche Minderdurchblutung der Epiphyse nachweisen.

Die Angioszintigraphie mit $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Albuminpartikeln führt nach intraarterieller Injektion zu einer szintigraphischen Darstellung des nachfolgenden Kapillargebietes, so daß hiermit exakte Aussagen über die Durchblutung dieser Endstrombahn gemacht werden können. Diese Methode ist für die klinische Routinediagnostik wegen technischer Probleme (intraaortale Injektion als Voraussetzung einer homogenen Durchmischung bei den tierexperimentellen Untersuchungen) nicht sehr geeignet.

Die identischen Ergebnisse zwischen Partikelszintigraphie und der szintigraphischen Untersuchung mit Technetium markierten Erythrocyten lassen die Folgerung zu, daß auch mit der Methode der $^{99m}Tc\text{-}O_4$ markierten Erythrocyten auf eine Minderung der Durchblutung geschlossen werden darf. Die Skelettszintigraphie hat für die Erkennung der Schwere einer Epiphysenfugenverletzung keine Bedeutung. Sie spielt lediglich eine Rolle in der Verlaufsbeobachtung einer Epiphysenfugenläsion. Sofern eine seitengleiche Anreicherung im Bereich der Wachstumsfuge vorliegt, kann daraus geschlossen werden, daß der Heilungsprozeß weitgehend abgeschlossen ist.

9. Literaturverzeichnis

Aitken, A. P.: The end results of the fractured distal tibial epiphysis. J. Bone Joint Surg. 18, 685 (1936).

Aitken, A. P., Magill, H. K.: Fractures involving the distal femoral epiphyseal cartilage. J. Bone Joint Surg. 34-A, 96 (1952).

Aitken, A. P.: Fractures of the epiphyses. Clin. orthop. 41, 19 (1965a).

Aitken, A. P.: Fractures of the proximal tibial epiphyseal cartilage. Clin. orthop. 41, 92 (1965b).

Anger, K.: Diagnostische Möglichkeiten der Knochenszintigraphie. Orth. Praxis 8, 579 (1978).

Bessler, W.: Bedeutung szintigraphischer Untersuchungen für die Beurteilung von Folgezuständen nach Frakturen und Knochenoperationen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 327, 146 (1970).

Bessler, W.: Szintigraphische Untersuchungen von Knochen und Gelenken. In: Handbuch der medizinischen Radiologie. Hrsg. L. Diethelm, F. Heuck, O. Olsson, F. Struad, H. Vieten, A. Zuppinger, Bd. XV/2, Berlin — Heidelberg — New York, Springer-Verlag (1978).

Brighton, C. T., Sugioka, Y., Hunt, R.: Cytoplasmatic structures of epiphyseal-plate chondrocytes. J. Bone Jt. Surg. 55-A, 771 (1973).

Brodin, H.: Longitudinal bone growth. The nutrition of the epiphyseal cartilage and the local blood supply. Acta orthop. scand. Suppl. 20 (1955).

Brookes, M.: The blood supply of bone. London, Butterworth (1971).

Bucher, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 9. Aufl. Bern, Huber (1971).

Büll, U.: Problematik der Knochenszintigraphie. Med. Welt 28, 68 (1977).

Copenhaver, M. W.: Bailey's Textbook of histology 15. Baltimore, Williams and Wilkins (1964).

Cotta, H., Rauterberg, K.: Physiologie und Pathologie der Wachstumsfuge. Z. orthop. 117, 1 (1979).

Dyke, P. van, Anger, H. O., Yano, Y., Bozzini, C.: Bone blood flow shown with 18-F and the position camera. Amer. J. Physiol. 209, 65 (1965).

Eulert, J.: Transplantation du cartilage conjugal. Etude experimentale. Rev. chir. orthop. 63, 136 (1977b).

Feine, U., zum Winkel, K.: Szintigraphische Diagnostik, Stuttgart, G. Thieme (1969).

Fischer, J., Wolf, R., Leon, A.: Technetium-^{99m} as a label for erythrocytes. J. Nucl. Med. 8, 229 (1967).

Ford, L. T., Key, J. A.: A study of experimental trauma of the distal femoral epiphysis in rabbits. J. Bone Jt. Surg. 38-A, 84 (1956).

Fueger, G. F.: Nuklearmedizinische Untersuchungen an Frakturen. Ergebnisse der mediz. Radiologie, Bd. VI, S. 1 (1973).

Fueger, G. F.: Möglichkeiten und Grenzen der Szintigraphie bei Frakturen. H. Unfallheilk. 117, 271 (1974).

Genant, H. K., Bautovich, G. J., Singh, M., Lathrop, K. A., Harper, P. V.: Bone-Seeking radionuclids. An in vivo Study of factors affecting skeletal uptake. Radiology 113, 373 (1974).

Georgi, P., Dreyer, J., Clorius, J.: Grundlagen der Skelettszintigraphie. Therapiewoche 17, 1484 (1973).

Hansson, L. J.: Daily growth in length of diaphysis measured by oxytetracycline in rabbit normal and after medullary plugging. Acta orthop. Scad. Suppl. 101 (1967).

Harding, L. K., Horsfield, K., Singhali, S. S., Cumming, G.: The proportion of lung vessels blocked by albumin microspheres. J. Nucl. Med. 14, 579 (1973).

Harris, H. A.: The growth of the long bones in childhood. Arch. Intern. Med. 38, 785 (1926).

Hettich, R.: Untersuchungen der Mikrozirkulation und Ödembildung nach experimentellen Hautverbrennungen. Habilitationsschrift, Tübingen (1977).

Heymann, M. A., Payne, B. D., Hoffman, J. I. E., Rudolph, A. M.: Blood flow measurements with radionuclid — labeled particles. Progr. Cardiovasc. Dis. 20, 55 (1977).

Irving, M. H.: The blood supply of the growth cartilage in young rats. J. Anat. 98, 631 (1964).

Kappert, A., Rösler, A.: Die nuklearmedizinische Analyse der peripheren Strombahn mit Hilfe von ^{99m}Technetium. Schweiz. Med. Wschr. 103, 1087, 1119 (1973).

Knese, K. H.: Struktur und Ultrastruktur des Knochengewebes. In: Handbuch des med. Radiologen IV/1. Springer (1970).

Kriegel, H.: Pharmakologische und biokinetische Daten bei Verwendung von ^{99m}Tc-markierten Phosphatverbindungen. Med. Welt 28, 55 (1977).

Lentle, Z. C., Percy, J. S., Jackson, F. I.: Bone scintiscanning updated. Am. Inst. Med. 84, 297 (1976).

Lexer, E., Kuliga, P., Türk, W.: Untersuchungen über Knochenarterien mittels Röntgenaufnahmen injizierter Knochen und ihre Bedeutung für einzelne pathologische Vorgänge am Knochensystem. Berlin, A. Hirschwald (1904).

Morgan, J. D.: Blood supply of growing rabbits tibia. J. Bone Jt. Surg. 41-B, 185 (1959).

Morscher, E., Taillard, W.: Beinlängenunterschiede. Basel, S. Karger (1965).

Mostbeck, A.: Nuklearmedizinische angiologische Untersuchungsmethoden für die Extremitäten. Wien, Z. inn. Med. 53, 463 (1972).

Myers, W. E., Olejar, M.: Radiostrontium ^{87m} in studies healing bone fractures. J. Nucl. Med. 4, 202 (1963).

Nelson, G. E., Kelly, P. J., Peterson, L. F. A., James, J. M.: Blood supply of the Human Tibia. J. Bone Jt. Surg. 42-A, 625 (1960).

Neugebauer, W.: Die Wachstumsfuge — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beurteilung der Schwere einer epiphysären Fugenläsion. Habilitationsschrift, Tübingen (1980).

Neugebauer, W., Schweizer, P., Grandel, S., Walter, E.: Epiphysenfugenläsionen — Klassifikation — Therapie — Prognose. Z. Kinderchir. 33, 153 (1981).

Neugebauer, W., Küper, K., Flach, A., Schippert, W.: Der Wert szintigraphischer Untersuchungsverfahren mit ^{99m}Technetium bei Epiphysenfugenverletzungen. Act. traumatol. 11, 217 (1981).

Neugebauer, W., Küper, K., Schweizer, P., Flach, A.: Szintigraphische Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Minderdurchblutung bei Epiphysenfugenfrakturen. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. 81, 83 (1981).

Reismann, B.: Ursachen des Mehrwachstums nach Frakturen im Kindesalter. Z. Kinderchir. 26, 348 (1979).

Rhodes, B. A., Zolle, I., Buchanan, J. W., Wagner, H. N.: Radioactive albumin microspheres for studies of the pulmonary circulation. Radiology 92, 1453 (1969).

Ring, P. A.: The influence of the nervous system upon the growth of bones. J. Bone Jt. Surg. 43-B, 121 (1961).

Rosenthall, L., Hill, R. O., Chuang, S.: Observations on use of ^{99m}Tc-Phosphate imaging in peripheral bone trauma. Radiology 119, 637 (1976).

Salter, R. B., Harris, R. W.: Injuries involving the epiphyseal plate. J. Bone Jt. Surg. 45-A, 587 (1963).

Seboldt, H.: Die quantitative Ganzkörperpartikelszintigraphie, eine neue Methode zur Bestimmung von intra- und extrakardialen Kreislaufkurzschlüssen. Habilitationsschrift, Tübingen (1980).

Subramanian, G., McAfee, J. G., O'Mara, R. E., Rosenstreich, M., Mehter, A.: ^{99m}Tc-polyphosphate PP 46: A new radiopharmaceutical for skeletal imaging. J. Nucl. Med. 12, 399 (1971).

Subramanian, G., McAfee, J. G.: A new complex of ^{99m}Tc for skeletal imaging. Radiology 99, 192 (1971).

Subramanian, G., McAfee, J. G., Bell, E. G., Blair, R. J., O'Mara, R. E., Ralston, P. H.: ^{99m}Tc-labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. Radiology 102, 701 (1972).

Subramanian, G., McAfee, J. G., Blair, R. J., Kallfelz, F. A., Thomas, F. D.: Technetium — ^{99m} — Methylene Diphosphonate — superior agent for skeletal imaging Comparison with other Technetium complexes. J. Nucl. Med. 16, 744 (1975).

Süssenbach, F., Weber, B. G.: Epiphysenverletzungen am distalen Unterschenkel. Bern-Stuttgart-Wien, Huber (1970).

Schaerer, K.: Die Bedeutung von experimentellen Epiphysenfugenschädigungen an der Ratte für jugendliche und erwachsene Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 58, 294 (1974).

Schenk, R. K.: Besonderheiten des kindlichen Skeletts im Hinblick auf die Frakturheilung. Langenbecks Arch. klin. Chir. 342, 269 (1976).

Steinert, V.: Epiphysenlösung und Epiphysenfrakturen. Arch. orthop. Unfall-Chir. 58, 200 (1965).

Struck, H.: Experimentelle Medizin. Stuttgart, G. Thieme (1973).

Stuenzi, H.: Bewegungssystem. A. Knochen und Gelenke. In: Pathologie der Laboratoriumstiere. Hrsg. P. Cohrs, R. Jaffé, H. Meesen. I. Band, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer-Verlag (1958).

Taplin, G. V., Johnson, D. E., Dore, E. K., Kaplan, H. S.: Suspensions of radioalbumin aggregates for photoscanning in the liver, spleen, lung and other organs. J. Nucl. Med. 5, 259 (1964).

Tilden, R. L., Jackson, J. J., Enneking, W. F., DeLand, F. H., McVey, J. T.: ^{99m}Tc-polyphosphate: histological localisation in human femurs by autoradiography. J. Nucl. Med. 14, 576 (1973).

Troupp, H.: Nervous and vascular influence on longitudinal growth of bone. An experimental study on rabbits. Acta Orthop. Scand. Suppl. 51 (1961).

Trueta, J., Morgan, J. D.: The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. J. Bone Jt. Surg. 42-B, 97 (1960).
Trueta, J., Little, K.: The vascular contribution to osteogenesis. II. Studies with the electron microscope. J. Bone Jt. Surg. 42-B, 367 (1960).
Trueta, J., Amato, V. P.: The vascular contribution to osteogenesis. III. Changes in the growth cartilage caused by experimentelly induced ischaemia. J. Bone Jt. Surg. 42-B, 571 (1960).
Trueta, J.: The role of the vessels in osteogenesis. J. Bone Jt. Surg. 45-B, 402 (1963).
Urist, M. R.: Recent adrances in physiology of calcification. J. Bone Jt. Surg. 46-A, 889 (1964).
Walter, E., Feine, U., Anger, K., Schweizer, P., Neugebauer, W.: Szintigraphische Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Epiphysenfugenverletzungen. Fortschr. Röntgenstr. 132 (1980).
Weinstein, M., Smoak, W.: Technical difficulties in ^{99m}Tc labelling of erythrocytes. J. Nucl. Med. 11, 41 (1970).
zum Winkel, K.: Szintigraphie des Skelettsystems und der Gelenke. H. Unfallheilk. 117, 235 (1974).
Zolle, I., Rhodes, B. A.: Buchanan, J. W., Wagner, H. N.: Properties and uses of radioactive albumin microspheres. J. Nucl. Med. 9, 363 (1968).
Zolle, I., Rhoder, B. A., Wagner, H. N.: Preparation of metabolizable radioactive human albumin microspheres for studies of the circulation. Int. J. Appl. Rad. Isotop. 21, 155 (1970).

Anhang

Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart, Thieme (1964).
Bauer, C. G. H., Wendeberg, B.: External counting of 47-Ca and 85-Sr in studies of localized skeletal lesions in man. J. Bone Jt. Surg. 41 B 558—580 (1959).
Benninghoff, A.: Über den funktionellen Bau des Knorpels. Verh. Anat. Ges. 31. Vers. Erlangen 250 (1922).
Becker, W., Dreyer, J., Georgi, P.: Wert der Szintigraphie bei Frakturen und Pseudoarthrosen. H. Unfallheilk. 117, 242 (1974).
Berthold, H.: Reifungs- und Alterungsprozesse in der Zytoarchitektonik des Knorpels der Epiphysenfugen. Z. Altersforsch. 8, 52 (1954).

Bessler, W.: Bedeutung szintigraphischer Untersuchungen für die Beurteilung von Folgezuständen nach Frakturen und Knochenoperationen. Langenbecks Arch. klin. Chir. 327, 146 (1967).

Eckelmann, W., Richards, P., Hauser, W., Atkins, H.: Technetium-labeled red blood cells. J. Nucl. Med. 12, 22 (1971).

Fleming, W. H., Mc Iraith, J. D., King, E. R.: Photoscanning of bone lesions utilizing Sr^{85}. Radiology 77, 635—636 (1961).

Lebenslauf

Am 31. 1. 1951 wurde ich, Wilfried Schippert, als Sohn des Willy Schippert und der Maria Schippert in Unterschlechtbach geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule in Unterschlechtbach und des Gymnasiums in Schorndorf legte ich 1969 das Abitur ab.
Von 1972 bis 1978 Studium der Humanmedizin in Tübingen. Staatsexamen am 20. 10. 1978.
Von Juni 1979 ab wissenschaftlicher Angestellter in der Universitäts-Hautklinik Tübingen.